

Deux formes atypiques de dystrophie myotonique étudiées au point de vue clinique et génétique

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Heirie Miriam MARQUES MENDEZ

de

PORTO ALEGRE (Brésil)

Thèse No 3430

1974

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1975

Deux formes atypiques de dystrophie myotonique étudiées au point de vue clinique et génétique

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Heirie Miriam MARQUES MENDEZ

de

PORTO ALEGRE (Brésil)

Thèse No 3430

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1975

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur David Klein, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 23 décembre 1974

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse No 3430



Je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance au professeur D. Klein, directeur de l'Institut de génétique médicale, qui m'a permis d'étudier deux de ses observations de maladie de Steinert et m'a aidée dans l'élaboration de cette thèse.

Je remercie également la Fondation "Faculdade Catolica de Medicina de Pôrto Alegre, Brasil" (directeur : Dr Heitor Cirne Lima), qui a subventionné partiellement mon stage à l'Institut universitaire de génétique médicale de Genève.

Je suis reconnaissante au docteur J.-C. Cléménçon, chef de travaux, et au docteur R.-L. Mounoud, assistant, pour leur amicale collaboration tout au long de ce travail.

Mes remerciements vont enfin au docteur P. Dieterle (Genève) et au docteur F. Marty (Sion) pour leur aimable participation aux examens ophtalmologiques des familles étudiées.

A MES PARENTS

A MA SOEUR

INTRODUCTION ET HISTORIQUE ¹

La dystrophie myotonique est une maladie hérédo-dégénérative à hérédité autosomique dominante, avec pénétrance et expressivité variables, qui se manifeste essentiellement par les symptômes suivants :

- 1) une myotonie (localisée en général aux muscles des mains et de la langue),
- 2) une atrophie musculaire prédominant aux muscles de la face (faciès myopathique), aux sternocléido-mastoïdiens et aux segments distaux des membres supérieurs et inférieurs,
- 3) une cataracte pathognomonique à son début (opacités blanches, parsemées de cristaux scintillants rouges et verts et localisées dans les couches corticales antérieure et postérieure),
- 4) des troubles endocriniens, neuro-végétatifs, vasomoteurs, trophiques et psychiques, à un degré variable.

La réaction myotonique est connue depuis 1836, année où Sir Charles Bell nous la décrit comme "an abnormal and temporary condition of the nerves, consisting in cramps, specially in the muscles of the hand, by which it was impossible for the patient to open the hand at will when it had been closed. In addition, the patient noticed that, the more forcible the closing had been, the tighter the fist had been clenched, so much the longer the muscles offered resistance to will which wanted to stretch the hand and consequently all the fingers."

En 1874, Leyden donne une belle description de la myotonie chez un malade et son frère. Deux ans plus tard (1876) paraît le travail classique de Thomsen, qui décrit cette maladie dans sa propre famille, à savoir :

- une myotonie à début précoce (congénitale ou dès l'enfance) qui affecte surtout les muscles du visage et des yeux, ainsi que ceux des jambes (difficulté à monter les escaliers) et des bras,
- une hypertrophie musculaire aux membres supérieurs et inférieurs, au cou et aux muscles de la mâchoire,
- une faiblesse musculaire.

Par la suite, d'autres cas de "myotonie congénitale" (dénomination proposée par Strümpell en 1881) seront décrits : Bernhardt (1879), Strümpell (1881), Ballet et Marie (1883), Chapman (1883).

En 1886, la monographie d'Erb sur la maladie de Thomsen stimule l'intérêt des neurologues pour la pathologie musculaire et notamment pour les formes atypiques de myotonie. En 1887, Buzzard présente deux cas de myotonie congénitale. Le travail de Dana (1888) est le premier à décrire l'association de troubles myotoniques avec des malformations des pieds (pieds bots).

Les années suivantes sont riches en travaux où les auteurs mentionnent des cas "atypiques" de myotonie congénitale, caractérisés par des atrophies musculaires (Déléage, 1890 ; Kornhold, 1897 ; Pelizaeus, 1898 ; Bernhardt,

¹ Travail partiellement subventionné par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (crédit No 3.893.72).

1899 ; Noguès et Sirol, 1899 ; Hoffmann, 1900 ; Gaupp, 1900 ; Rossolimo, 1902 ; Mannel, 1905 ; Lannois, 1905 ; Hoffmann, 1906 ; Curschmann, 1906 ; Fürnrohr, 1907 ; Hunt, 1908 ; Voss, 1908 ; Chvostek, 1909).

C'est Rossolimo qui, en 1902, appela "myotonie atrophique" cette forme atypique de la maladie de Thomsen, caractérisée plutôt par des atrophies musculaires. Mais c'est seulement en 1909 que Batten et Gibb, en Angleterre, et Steinert, en Allemagne, réussirent à identifier une nouvelle maladie où, aux troubles myotoniques, s'ajoutent des symptômes myotrophiques.

Steinert (1910) put ensuite démontrer que les atrophies musculaires apparaissaient toujours aux bras (débutant aux éminences thénar et hypothénar et aux supinateurs), aux muscles temporaux et masséters, ainsi qu'aux muscles faciaux (ce qui donne au malade un faciès myopathique, figé et inexpressif), au cou (muscles sternocléïdo-mastoïdiens), aux deltoïdes et plus rarement aux péroniers (ce qui provoque une démarche steppante). Il y a en outre des troubles de la parole et de la déglutition, des troubles trophiques (calvitie, atrophie testiculaire), et finalement des troubles neuro-végétatifs (sudation excessive aux mains et aux pieds, paresthésies, acrocyanose, troubles vasomoteurs).

En 1911, Greenfield d'une part, Kennedy et Oberndorf d'autre part, ainsi qu'Ormond ajoutent la cataracte aux autres signes de la dystrophie myotonique.

Un an après paraît le travail de Curschmann (1912) qui établit les différences entre la maladie de Thomsen et la nouvelle maladie, dite de Steinert :

- 1) la maladie de Steinert débute plus tard dans la vie, en général entre 20 et 30 ans ;
- 2) la myotonie est localisée aux mains et à la langue dans la maladie de Steinert et généralisée dans la maladie de Thomsen ;
- 3) il y a des atrophies musculaires typiques dans la maladie de Steinert, alors que, dans la maladie de Thomsen, on trouve des hypertrophies musculaires ;
- 4) finalement, il y a d'autres troubles (cataracte, calvitie précoce, atrophie des testicules, etc.) qu'on ne rencontre pas dans la maladie de Thomsen.

Curschmann (1912) a en outre remarqué des troubles endocriniens qu'il pensait être dus à un défaut de l'hypothalamus.

En 1913, Grund fait entrer la déficience mentale dans le tableau clinique de la dystrophie myotonique (dénomination proposée par Curschmann), qu'il a trouvée dans 2 générations successives.

Parmi les nombreuses théories sur l'étiologie de la dystrophie myotonique, il faut citer celle de Naegeli (1917) qui pensait que les symptômes musculaires étaient secondaires et que la maladie de Steinert était due à un trouble endocrinien primaire.

Fleischer (1917), dans une étude génétique approfondie, a remarqué le caractère progressif de la maladie. Il en a déduit la théorie, actuellement si discutée, de l'anticipation, qui se caractérise par une aggravation de l'affection et une manifestation toujours plus précoce des symptômes dans les générations atteintes.

En 1921, Vogt démontre par la méthode bio-microscopique les altérations pathognomoniques du cristallin, consistant en opacités blanchâtres, parsemées de cristaux scintillants rouges et verts et localisées dans les corticales antérieure et postérieure. Cette découverte permet de poser le diagnostic de l'affection avant l'apparition des symptômes neurologiques et dystrophiques, de déceler les formes frustes et aussi de faire le diagnostic différentiel entre les myopathies.

Adie et Greenfield (1923) passent en revue les aspects pathologiques et cliniques de cette maladie. Ils remarquent des altérations des surrénales et de l'hypophyse.

En 1938, Kolb décrit les symptômes de la myotonie chez les chèvres et les trouve semblables à ceux des êtres humains. Une année après, Brown et Harvey (1939) font l'importante constatation que, chez les chèvres, la myotonie persiste même après la section du nerf et la dégénérescence de la plaque neuromusculaire, ce qui démontre que l'altération pathologique est au niveau de la fibre musculaire.

C'est en 1913 que Gregor et Schilder firent la première électromyographie et, depuis lors, les travaux de Brown et Harvey (1939), de Buchthal et Clemmesen (1941) aussi bien que ceux de Denny-Brown et Nevin (1941) ont beaucoup contribué aux progrès électrophysiologiques accomplis dans ce domaine. Mentionnons également la thèse de Passouant (1943) sur le problème de la transmission neuro-musculaire, étudiée au point de vue pharmacologique et électrophysiologique. Gömöri et Sarmai (1942) trouvent, par des mensurations anthropométriques, une forme spéciale de crâne chez les patients dystrophiques.

On peut encore citer les études de Lüssi (1922), Tschopp (1933), Huber (1935), Katzenstein-Sutro (1938), Rittmeister (1939), Franceschetti et coll. (1944, 1946, 1947-48), Verrey (1947), Jéquier (1950, 1951), Boersner (1952), Forster et Barth (1954), Klingler et Brückner (1954).

Il faut dire que, dans plusieurs monographies, on trouve des discussions exhaustives sur les aspects cliniques et génétiques de la dystrophie myotonique (Julia Bell, 1948; Thomasen, 1948; de Jong, 1955).

En Suisse, la dystrophie myotonique a été étudiée par Klein qui, en 1958, publie tous les cas existant dans ce pays. Il nous donne la fréquence de cette affection en Suisse, sa distribution géographique, l'âge moyen de son apparition, son évolution, son importance sociale et son taux de mutation.

Diagnostic différentiel entre la maladie de Steinert et la maladie de Thomsen

Avec son travail de 1931, Rouquès a ouvert une discussion qui dura plusieurs décennies, en soutenant l'idée que la maladie de Steinert devait être considérée comme une variante de la maladie de Thomsen et non comme une entité "sui

generis". Parmi les adeptes de cette théorie "uniciste", nous citerons Böe (1932), Boeters (1935), ainsi que Maas et Paterson (1939, 1950 et 1953). Bell (1948), Thomsen (1948) et Franceschetti et coll. (1948) ont refusé cette théorie qui ne s'appuie pas sur des bases cliniques suffisamment étayées. Klein (1958) a discuté tous les cas douteux décrits jusqu'alors et a relevé de nombreuses imprécisions et des lacunes dans les examens cliniques.

Entre 1950 et 1960, on voit apparaître dans la littérature plusieurs travaux qui continuent à confondre les deux maladies et qui parlent, d'une part, de l'apparition simultanée de la maladie de Steinert et de la maladie de Thomsen dans la même famille (Willianson, 1950; Amici et Negri, 1958; Gaitan et coll., 1959), d'autre part de "cas intermédiaires" (Seale, 1956; Becker, 1957; White et Poser, 1957, et finalement de cas diagnostiqués d'abord comme Thomsen évoluant en Steinert (Bergonzi et Azzi, 1949; Walton et Nattrass, 1954). En 1963, Myrianthopoulos analyse ces travaux. Pour lui, les "cas atypiques" et les "cas intermédiaires" sont rares et intéressants, mais étayent mal la théorie défendue par Maas et Paterson. Par ailleurs, il pense que ces "cas intermédiaires" peuvent suggérer que les myotonies forment un "continuum" génétique et clinique. Caughey (1968) généralise davantage le problème et pense qu'il existe des formes de transition entre la myotonie, la dystrophie myotonique et même la paramyotonie congénitale, mais qu'il faut toujours se rappeler qu'elles sont trois maladies bien distinctes. Bundey et Carter (1972) affirment que l'hétérogénéité est de règle dans les cas où les gènes mutants ont plusieurs effets et suggèrent pour la dystrophie myotonique elle-même, l'existence de 3 gènes alléliques responsables. On peut se demander si cette hétérogénéité n'est pas la cause des variations cliniques observées.

Comme la probante de la première famille que nous avons étudiée a une anamnèse et une clinique ambiguës, qui ont pu laisser penser à une maladie de Thomsen durant une partie de l'évolution de l'affection, nous nous proposons de discuter ce problème. Pendant ces 10 dernières années, on a publié plus de 300 travaux traitant de la dystrophie myotonique sous tous ses aspects. Comme l'a dit Pruzanski en 1965 (a), la maladie de Steinert est "a multisystem disease", c'est-à-dire qu'elle est complexe et qu'elle offre des facettes multiples. D'ailleurs, une bonne partie des travaux parus sont consacrés aux constatations cliniques de cette affection qui recouvrent différents domaines : ophtalmologie, endocrinologie, cardiologie, néphrologie, gastro-entérologie, pneumologie, radiodiagnostic, obstétrique, anesthésiologie, psychiatrie. Le probant de notre deuxième famille présente des troubles broncho-pulmonaires importants dus à l'altération de la musculature lisse de l'oesophage. Nous discuterons donc aussi ces aspects cliniques de la maladie de Steinert.

Nous nous occuperons également, dans notre exposé, de l'apparition de la dystrophie myotonique dans l'enfance, qui va souvent de pair avec des malformations congénitales et un retard mental, et nous terminerons par la discussion d'un des problèmes aujourd'hui les plus importants en génétique clinique, à savoir le dépistage précoce de la maladie et les moyens préventifs actuellement à disposition (conseil génétique, éventuellement stérilisation volontaire).

OBSERVATIONS CLINIQUES

FAMILLE I (Mo.), originaire de Bourg-Saint-Pierre (Valais)

Cas no 1 (Mo. Solange, 1939, V/8 de l'arbre généalogique, Fig. 1), probante

Anamnèse familiale

La probante est née d'un mariage consanguin, les parents étant cousins au 2ème degré (voir arbre généalogique). Elle a une sœur aînée, Bernadette, née en 1936 (V/7). Après la mort de son épouse, son père, Mo. Lucien, 1911 (IV/5), s'est remarié et a encore eu 2 filles, Angèle, 1948 (V/5) et Erica, 1957 (V/6).

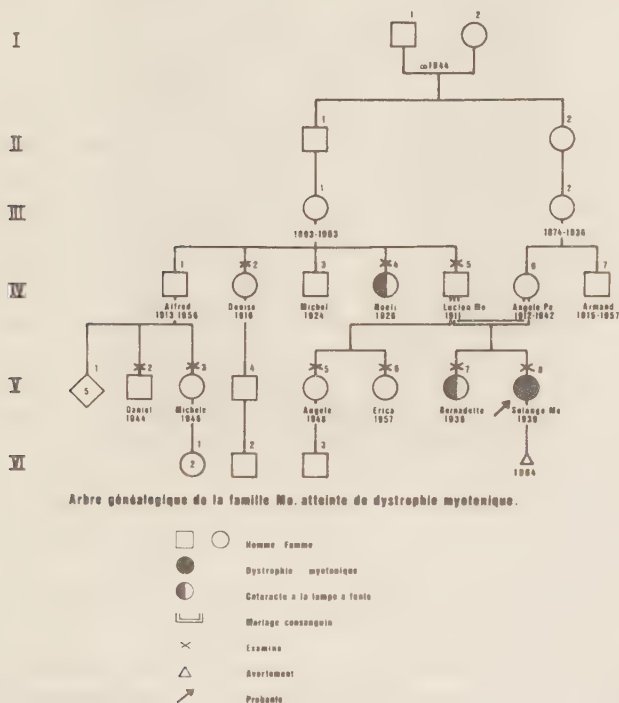


Figure 1

Arbre généalogique de la famille I (Mo.) atteinte de dystrophie myotonique.

Anamnèse personnelle

Naissance par forceps à la maison. Marche à 18 mois. Enurésie jusqu'à l'âge de 7 - 8 ans. Développement scolaire ralenti : difficultés continues à apprendre, mauvaise mémoire.

Maladies d'enfance : rougeole, scarlatine; oreillons vers l'âge de 13-14 ans. Opérée à 4 reprises: amygdalectomie, appendicectomie et 2 fois pour des varices. Ménarche vers l'âge de 18 ans; règles normales. Interruption de grossesse à l'âge de 25 ans (1964).

Affection actuelle

Elle remonte à plusieurs années déjà. Selon sa belle-mère, la patiente faisait, dès l'âge de 2 ans, des chutes fréquentes, avec raidissement de tout le corps qui ne se relâchait qu'environ une minute après. Elle-même a remarqué qu'à l'école elle ne pouvait pas, étant assise, croiser les jambes ou les maintenir l'une contre l'autre sans éprouver des crampes musculaires très désagréables. Vers l'âge de 18 ans, une certaine faiblesse des muscles de la ceinture scapulaire apparaît: la probante a des difficultés à se coiffer, car elle ne peut plus lever les bras au-dessus de la tête.

Ces raideurs de tous les muscles lors de mouvements un peu plus violents ou d'une émotion forte se manifestent toujours, lorsque apparaît en plus, à l'âge de 27 ans, une gêne à monter les escaliers, qui est due non seulement à la myotonie, mais aussi à la faiblesse de la musculature de la ceinture pelvienne.

Depuis toujours la patiente évite de serrer longuement un objet, car elle éprouve par la suite de grandes difficultés à le relâcher. Elle note les faits suivants: la répétition du mouvement diminue la myotonie; la fatigue est grande le matin et s'atténue vers midi; l'ingestion de boissons alcooliques relâche la crispation des mains; le froid augmente la myotonie, qui se manifeste non seulement au niveau des mains, mais encore aux membres supérieurs et inférieurs.

Lorsque la patiente mange, la mâchoire se crispe. La mise en train, le matin, est difficile. Pour prévenir les crampes des pieds, elle doit constamment piétiner. Si elle veut se lever d'une chaise, elle doit demeurer durant quelques secondes en position d'attente, le temps d'atteindre un certain degré de relâchement de la myotonie des muscles de tout le corps. La chaleur la gêne: elle en éprouve des bouffées suivies de sudations importantes. Les mains et les pieds sont toujours froids.

Depuis l'âge de 27 ans, la malade a remarqué une baisse de sa vision, surtout le soir, et se plaint aussi de voir double quelquefois.

Elle a tendance à faire des dépressions et se sent fréquemment angoissée. Sa consommation de cigarettes est de 20 à 40 par jour. Elle travaille à 50 % comme aide-gérante dans une auberge, dont le propriétaire fait ménage commun avec elle.

Status (1974)

Il s'agit d'une femme de 35 ans, en bon état de nutrition, de constitution plutôt robuste. Taille: 165 cm. Poids: 68 kg 600. Envergure des bras: 173 cm. Crâne: circonférence: 55 cm; diamètre antéro-postérieur: 162 mm; diamètre transverse: 153 mm; indice céphalique: 94 (ultrabrachycéphale). Distance des canthi externes: 55 mm, des canthi internes: 22 mm; indice canthal: 40 (euryopie).

Cheveux châtain-clair, bouclés, avec un début de calvitie frontale. Yeux bruns. Visage allongé, jovial, ne donnant pas l'impression de myopathie (Fig. 2). Front lisse et brillant. Nombreuses taches pigmentées (éphélides). Transpire facilement. Absence des dents supérieures et dents inférieures en mauvais état. Thyroïde impalpable. Pas de troubles cardiaques, tension artérielle à 100/60, pouls à 76-80/min, régulier. Poumons normaux à l'auscultation et à la percussion. Abdomen et loges rénales souples et indolores.



Figure 2

Cas No 1. Mo. Solange, 1939 (V/8, fig. 1) à l'âge de 27 ans. Visage rond, expressif. Myotonie généralisée apparue vers l'âge de 2 ans. Musculature bien développée. Une cataracte myotonique, décelée pour la première fois à l'âge de 26 ans, permet le diagnostic de maladie de Steinert.

Status neurologique

Intelligence moyenne, bon contact avec le médecin. Voix modulée, sans dysarthrie. Pas de troubles de l'odorat, de l'ouïe, ni de la déglutition. Perception des couleurs, position et mouvements des globes oculaires normaux. Pupilles réagissant bien à la lumière et à la convergence.

Peine à ouvrir la bouche. Mimique faciale (sourire, souffle, grimace) assez bonne. Faiblesse des orbiculaires des paupières, mais sans ptose palpébrale. Signe de Chvostek négatif. Bonne trophicité des sterno-cléido-mastoïdiens et des trapèzes, dont la force est toutefois diminuée. Peine à maintenir la tête droite et pas de force pour la lever contre résistance.

Myotonie marquée à la percussion de la langue, dont les mouvements sont normaux. Musculature du corps bien développée surtout au niveau des bras, où on constate même une certaine hypertrophie contrastant avec la nette hypotrophie des avant-bras. Tonicité des bras augmentée, avec contractions spontanées des muscles deltoïdes.

Myotonie volontaire nette lors de la décontraction des mains. Douleurs à la percussion du biceps et du triceps. Elévation des bras impossible, de même que leur maintien en position horizontale. Force musculaire diminuée aux membres inférieurs, surtout aux extenseurs des pieds. Impossibilité de soutenir les jambes à l'épreuve de Barre. Réflexes ostéotendineux absents. Réflexes cutanés abdominaux normaux. Réflexes cutanés plantaires en flexion. Sensibilité cutanée normale. En décubitus dorsal, la malade doit s'appuyer sur ses mains et ses bras pour s'asseoir et il lui est difficile de passer de la position assise à la position debout. Mise en marche également difficile et ralentie. Impossibilité de marcher sur la pointe des pieds et sur les talons.

Examens

Electromyographie (1964, Dr. C. Schneider, Lausanne) : signes d'atteinte neurogène très importante dans les muscles examinés, en particulier dans le deltoïde. Signes myotoniques dans les muscles radiaux et dans le deltoïde à droite. On note soit des oscillations moniliformes dans les deltoïdes, soit une mauvaise graduation de l'effort, les unités motrices ne pouvant pas être individualisées. Les amplitudes sont d'autre part très faibles et les potentiels sont souvent de brève durée, à l'exception du deltoïde.

Examen à la lampe à fente (1965, Professeur A. Franceschetti, Genève) : voile sous-capsulaire de la corticale postérieure de l'oeil droit. Plusieurs points verts dans la corticale postérieure des 2 côtés, plus marqués à droite. Quelques points blancs dans les corticales antérieure et postérieure ddc.

Status oculaire (1974, Docteur P. Dieterle, Genève) : acuité visuelle à l'oeil droit: 0,5 ; à l'oeil gauche: 0,8 après correction. La cataracte endocrinienne se situe dans l'espace sous-capsulaire des 2 côtés et est la cause de la diminution de l'acuité visuelle.

Electro-encéphalogramme (1966, Policlinique de Neurologie de l'Hôpital cantonal de Lausanne, Dr Th. Ott) : tracé se situant dans les limites normales. Les éléments de la bande thêta observés pendant l'enregistrement constituent une anomalie minime et non spécifique de l'électrogénèse cérébrale.

Electrocardiogramme (1966) : tracé physiologique.

Transit oesophagien (1965, Hôpital cantonal de Lausanne, Dr. P. Piffaretti) : dans les limites normales, sans phénomènes dystoniques. Cholécystographie per os : dans les limites normales. Radiographies du crâne face et profil : pas d'altérations de la structure, ni de la morphologie osseuse crânienne, en particulier pas d'hyperostose frontale interne. Selle turcique de forme et dimensions normales.

Chimisme sanguin (1966) : enzymes sériques, électrolytes, protéines sanguines, cholestérol, triglycérides, courbe glycémique, iode lié aux protéines: tous dans les valeurs normales.

Dosage des hormones urinaires (1966) : les 17-cétostéroïdes, les 17-hydroxycorticostéroïdes et les oestrogènes sont également dans les valeurs normales.

Résumé

Femme de 35 ans, atteinte d'une dystrophie myotonique qui a pu être diagnostiquée à l'âge de 26 ans, grâce à l'examen à la lampe à fente. L'apparition précoce (vers l'âge de 2 ans) d'une myotonie généralisée, le visage à mimique normale et la musculature bien développée avaient fait jusqu'alors penser à une myotonie congénitale de Thomsen.

Les examens faits en 1965-1966 n'ont pas montré d'altérations endocriniennes, cardiaques ou digestives, ni même d'altérations au niveau du crâne. Seul l'examen biomicroscopique (1965) a donc pu montrer les modifications caractéristiques de la maladie de Steinert (cristaux verts dans la corticale postérieure, quelques points blancs dans les corticales antérieure et postérieure). Neuf ans plus tard (1974), ces altérations avaient évolué jusqu'à une cataracte sous-capsulaire de type endocrinien, diminuant notablement l'acuité visuelle.

Examen de la famille

Mo. Bernadette, 1936 (V/7 de l'arbre généalogique), soeur de la probante, célibataire.

Cette personne se plaint de transpirer beaucoup et d'avoir une sensation d'oppression dans la région thoracique, mais elle ne présente aucun trouble qui entre dans le cadre de la maladie de Steinert. Elle travaille comme vendeuse dans une boucherie. A l'examen clinique (25.6.1974), on ne trouve pas d'anomalie. L'intelligence est normale.

Status oculaire (1974, Dr F. Marty, Sion) : Vision 1.25 ddc.

A l'oeil gauche, on trouve une petite opacité sous-capsulaire postérieure unique, non colorée.

Mo. Lucien, 1911 (IV/5), père de la probante.

Il a été examiné par notre Institut une première fois en 1966. A l'époque, on avait noté une calvitie discrète. Pas de myotonie spontanée ou provoquée. Pas de plainte en rapport avec la maladie de Steinert. Actuellement, à l'âge de 63 ans, il continue à travailler comme fromager sans aucun symptôme de faiblesse. Il a noté toutefois des difficultés à lire depuis plusieurs années.

Examen clinique (13.8.1974) : calvitie au vertex. Eczéma au visage et aux doigts, qui sont gros et boudinés comme on le voit habituellement dans l'acromégalie. Pas d'anomalies à l'examen neurologique, pas de réaction myotonique, pas d'atrophie musculaire. Homme assez fort pour son âge, gai, normalement intelligent.

Mo. (née Pe.) Angèle, 1912-1942 (IV/6), mère de la probante.

D'après la famille, elle aurait eu une tuberculose et serait décédée à la suite de couches. Elle ne semble pas avoir souffert de dystrophie myotonique.

Génération IV

Mo. Alfred, 1913-1956 (IV/1), oncle paternel de la probante.

Décédé probablement de silicose à l'âge de 43 ans. Marié, il a eu 7 enfants dont 4 sont morts de maladie infectieuse en bas âge. Il reste une fille, Paulette Ga. (V/1), un fils, Daniel (V/2), et une fille, Michèle (V/3) (voir plus bas).

Tra. (née Mo.) Denise, 1916 (IV/2), tante maternelle de la probante.

Mariée, un fils Pierrot (V/4). Elle n'a pas de plaintes évoquant une dystrophie myotonique. Salpingectomie et ovariectomie droite à l'âge de 47 ans pour un kyste ovarien.

L'examen (3.7.1974) ne révèle ni troubles neurologiques, ni signes de myopathie.

Examen à la lampe à fente négatif (1974 ; Dr P. Dieterle, Genève).

Mo. Michel, 1924 (IV/3), oncle paternel de la probante.

Marié, sans enfants. Refuse d'être examiné. Il travaille comme aide-infirmier et paraît en bonne santé.

Cre. (née Mo.) Noëli, 1926 (IV/4), tante paternelle de la probante.

Femme mariée, sans enfants. Travaille comme aide-infirmière. Elle ne se plaint pas de faiblesse et n'a aucun symptôme qui suggère la dystrophie myotonique. Difficultés à lire depuis l'âge de 46 ans.

Examen clinique (3.7.74) : visage allongé, mais expressif. Discrète récession frontale des cheveux. Palais ogival. Chvostek positif des 2 côtés. Réflexes ostéo-tendineux faibles et symétriques aux membres inférieurs. Réflexes cutané-abdominaux absents. Varices et oedèmes à la jambe gauche. Pas d'atrophie musculaire. Pas de myotonie. Gaie et collaborante.

Status oculaire (20.3.1965, Clinique universitaire d'Ophtalmologie de Genève, Prof. A. Franceschetti) : pigments sur la face postérieure du cristallin et quelques points blancs dans la corticale antérieure, surtout du côté gauche.

Pe. Armand, 1915-1957 (IV/7), oncle maternel de la probante.

Aurait souffert de tuberculose ou de cirrhose hépatique. Il est mort sans laisser de descendance.

Génération V

V/1. Quatre des sept enfants de IV/1 sont morts en bas âge, dont deux jumelles. Une fille (Paulette Ga., 1950) a été examinée au point de vue oculaire (1974; Dr F. Marty, Sion) : vision 1,0 ddc. Pas d'opacités des cristallins. Fond d'oeil normal ddc.

Mo. (adopté Ga.) Daniel, 1944 (V/2), cousin germain de la probante.

Célibataire, fils d'Alfred Mo. (IV/1). Il ne se plaint de rien qui puisse rappeler la dystrophie myotonique. Il a toujours joui d'une bonne santé et travaille comme maçon.

Status (13.8.1974) : pas de troubles neurologiques. Pas de réaction myotonique. Arcades zygomatiques un peu saillantes et fosses temporales un peu excavées.

Status oculaire (1974, Dr F. Marty, Sion) : vision 1,0 ddc. Examen du cristallin à la lampe à fente : multitude de points blancs nucléaires à l'oeil droit ; pas d'opacités dans les couches postérieure et antérieure des cristallins (cataracte atypique à son début ?).

Re. (née Mo.) Michèle, 1946 (V/3), cousine germaine de la probante.

Soeur du précédent, elle est mariée et a 2 filles. Elle ne se plaint de rien qui puisse faire penser à une dystrophie myotonique.

Status (13.8.1974) : pas de réaction myotonique. Pas de faiblesse. Pas d'atrophie musculaire. On remarque seulement les arcades zygomatiques un peu saillantes et les fosses temporales un peu excavées, comme chez son frère (V/2).

Status oculaire (1974, Dr F. Marty, Sion) : vision 1,0 avec correction. A l'examen à la lampe à fente, les cristallins sont clairs, sans altérations.

We. (née Mo.) Angèle, 1948 (V/5), demi-soeur de la probante.

Mariée, un fils (VI/3) qui se développe normalement. Elle se plaint d'une tendance à la chute des cheveux; autrement pas de symptômes pouvant évoquer la dystrophie myotonique.

Status (14.5.1974) : légère saillie des arcades zygomatiques avec discrète atrophie des muscles de la fosse temporale. Pas de réaction myotonique typique.

Status oculaire (1974, Dr P. Dieterle, Genève) : acuité visuelle de 1,0 des 2 côtés. Motilité oculaire normale. Cristallins : aucun trouble visible ; examen à la lampe à fente négatif.

Mo. Erica, 1957 (V/6), demi-soeur de la probante, célibataire.

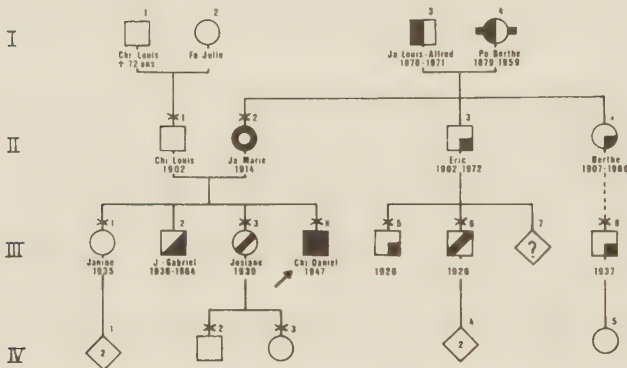
Elle ne souffre pas de faiblesse et se plaint seulement d'avoir fréquemment mal au cou.

Examen clinique (25.6.1974) : visage expressif. Palais ogival. Exophtalmie discrète et légère ptose palpébrale, plus accentuée à droite qu'à gauche. Pas de troubles à l'examen neurologique, sauf le signe de Chvostek qui est positif à gauche. Pas de réaction myotonique. Pas d'atrophie musculaire. Intelligence et affectivité normales.

Résumé

Famille I (Mo.)

Dans cette famille, la maladie de Steinert a débuté chez la probante (V/8) comme une myotonie congénitale; c'est seulement à l'âge de 26 ans que la découverte d'une cataracte pathognomonique par le Prof. Franceschetti a permis de poser le véritable diagnostic. Tous les proches parents que nous avons examinés se sont révélés cliniquement normaux, sauf la soeur de la probante (V/1) et une tante paternelle (IV/4), chez lesquelles ont été décelées, à la lampe à fente, des altérations cristalliniennes typiques. Les ascendants décédés n'ont, selon les dires de la famille, apparemment pas souffert d'affection pouvant évoquer une dystrophie myotonique. Mentionnons encore que les parents de la probante sont cousins au 2ème degré, ce qui pourrait en partie expliquer la forme atypique, généralisée, de dystrophie myotonique qu'elle présente.



Arbre généalogique de la famille Chi. atteinte de dystrophie myotonique.



Figure 3

Arbre généalogique de la famille II (Chi.) atteinte de dystrophie myotonique.

FAMILLE II (CHI.), originaire de Trente (Italie) et de Sainte-Croix (Vaud).

Cas no 2 (Chi, Daniel, 1947, III/4 de l'arbre généalogique, Fig. 3), probant.

Anamnèse familiale

Il n'y a rien à signaler du côté paternel. Du côté maternel on note :

- la mère (II/2), actuellement âgée de 60 ans, est alitée pour une paraplégie spasmodique qui s'accompagne d'un syndrome pyramidal et d'une cataracte; en 1965, on a posé chez elle le diagnostic de sclérose en plaques ;
- un frère (III/2), mort à l'âge de 28 ans, présentait une oligophrénie associée à une cataracte. Il a été hospitalisé de 1944 à 1951 à la Clinique Psychiatrique Bel-Air, à Genève. Sa symptomatologie rend très probable une dystrophie myotonique du type infantile ;
- la grand-mère maternelle (I/4), décédée à la suite d'une gangrène au pied, souffrait de diabète sucré et d'une cataracte;
- le grand-père maternel (I/3) souffrait d'une cataracte sénile;
- l'oncle maternel (II/3), un de ses fils (III/5), la tante maternelle (II/4) et son fils (III/8) ont une calvitie précoce (début à l'âge de 20 ans environ) ;
- un neveu du probant (IV/2) a présenté une obésité massive et rapide avec arrêt de la croissance et changement de caractère.

Anamnèse personnelle

Le probant a eu les maladies d'enfance habituelles. A l'âge de 20 ans, il a fait une hépatite infectieuse suivie d'une guérison sans séquelles apparentes. Il a présenté quelques difficultés scolaires.

Affection actuelle

Les premiers symptômes de dystrophie sont apparus à l'âge de 21 ans : il remarque qu'il a de la peine à lâcher une lourde pièce d'une machine, sa main ne s'ouvrant que très lentement et contre une forte résistance. A la même époque, il note une dysphagie pour les aliments solides. Une année après, il commence à avoir de la peine à bouger rapidement les orteils. Depuis le début de tous ces symptômes, il est également frappé par le fait qu'au froid ses mains deviennent blanches et insensibles. Pendant les mois d'hiver, la myotonie est plus sévère.

En 1971, au cours d'une broncho-pneumonie, il est hospitalisé à la Polyclinique universitaire de Médecine de Genève (Prof. J. Fabre), où l'on pose le diagnostic de dystrophie myotonique et de syndrome de Raynaud.

Travaille comme peintre en machine. Assez collaborant, tend à minimiser ses troubles. Il fume 20 cigarettes par jour. Le patient est adressé à notre Institut pour un conseil génétique avant son mariage. ¹⁾

1) Nous remercions le Dr François Martin, de Genève, qui nous a aimablement envoyé ce malade.

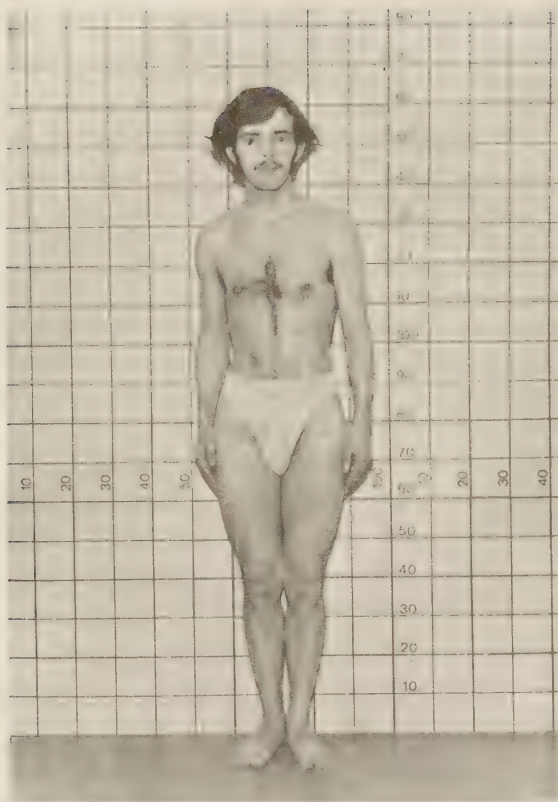


Figure 4

Cas No 2. Chi. Daniel, 1947 (III/4, fig. 3) à l'âge de 27 ans. Habitus asthénique, faciès discrètement myopathique, cataracte myotonique au début. Troubles de la déglutition et bronchopneumonies fréquentes par fausse route due à un trouble de la motricité oesophagienne.

Status (1974)

Jeune homme de 27 ans, en bon état général (Fig. 4). Taille : 160 cm. Poids : 54 kg. Crâne : circonférence : 56 cm; diamètre antéro-postérieur : 185 mm; diamètre transverse : 155 mm; indice céphalique : 84 (brachycéphale). Distance des canthi externes : 85 mm, des canthi internes : 31 mm; indice canthal : 36 (mésopie).

Cheveux châtain-foncé, abondants, début de récession frontale. Yeux bruns. Discret faciès myopathique, prééminence des arcades zygomatiques. Palais ogival, ptyalisme, dents supérieures en mauvais état. Sudation axillaire augmentée. Extrémités froides et cyanosées. Pilosité faciale et corporelle normale. Thyroïde impalpable. Pas de troubles cardiaques. TA : 130/80, pouls à 76/min, régulier. Poumons normaux à l'auscultation, malgré une toux chronique et pro-

ductive. Abdomen et loges rénales souples et indolores. Pilosité pubienne de type masculin, verge normale, testicules assez mous à la palpation.

Status neurologique

Intelligence moyenne, bon contact avec le médecin. Parole pâteuse. Pas de troubles olfactifs. Perception des couleurs, position et mouvements des globes oculaires normaux, mais discret nystagmus pendulaire dans les mouvements de latéralité du côté temporal. Les pupilles réagissent bien à la lumière. Pas de faiblesse des orbiculaires des paupières. Contraction des masséters faible avec difficulté au relâchement. Le front se ride peu. Musculature temporo-pariétale atrophiée. Mimique faciale possible, mais faiblesse de l'orbiculaire des lèvres. Troubles de la déglutition : le larynx remonte mal. Signe de Chvostek positif des deux côtés. Audition normale. Atrophie des sterno-cléido-mastoïdiens des deux côtés, néanmoins les mouvements de la tête sont bons. Pas de troubles de l'équilibre.

Myotonie nette à la percussion de la langue et à la percussion des masses musculaires de la ceinture scapulaire. Réaction myotonique à la percussion des deltoïdes, des régions thénar et hypothénar. Pas de réaction myotonique aux membres inférieurs. Pas d'atrophie musculaire aux bras, avant-bras, mains et jambes.

Réflexes ostéotendineux abolis aux membres supérieurs, réflexes cutanés-abdominaux plus vifs à droite. Réflexes cutanés-plantaires non déclenchables.

Pas de trouble de la démarche, ni de la coordination. Les passages de la position couchée à la position assise et de la position assise à la position debout sont accomplis sans difficultés.

Examens

Status oculaire (1971, Clinique universitaire d'Ophtalmologie de Genève, Prof. J. Babel) : cornée et fond d'oeil sans particularités; cristallins : quelques opacités corticales périphériques et zones de discontinuités plus marquées que normalement. Les réflexes pupillaires et la motilité oculaire sont normaux.

Status oculaire (1974, Dr P. Dieterle, Genève) : acuité visuelle : 0,9 des deux côtés; motilité oculaire normale; le cristallin présente quelques points typiques dans l'écorce postérieure des deux côtés. Les petites opacités ne sont pas colorées et ne montrent pas de vacuoles.

Electromyographie (1971, Institut universitaire de Médecine Physique et de Rééducation, Genève, Dr. J.F. Moody) : les vitesses de conduction sensitive et motrice sont dans les limites normales pour les nerfs examinés. L'électromyographie confirme le diagnostic de myotonie. Ces résultats ne permettent pas de distinguer avec certitude entre la myotonie congénitale et la dystrophie myotonique. Cependant, les quelques potentiels d'action de type myopathique permettent de soupçonner ce dernier diagnostic.

Electrocardiogramme (1971) : bloc de branche droit de type juvénile bénin.

Radio-cinéma oesophagien (1971, Institut universitaire de Radiologie de Genève, Dr Schinas) : déglutition symétrique, présence d'une fausse route, altération de la motricité oesophagienne.

Examen angiologique (1971) : syndrome de Raynaud évoluant sans lésion nécrotique.

Chimisme sanguin (1971) : les enzymes sériques (lactate-déshydrogénase, transaminase glutamo-pyruvique), les électrolytes, la créatinine, l'acide urique présentent tous des valeurs normales. Une hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse montre une assimilation normale du glucose; par contre la cinétique de l'insuline est du type biphasique, tel qu'on l'observe dans le stade subclinique du diabète essentiel (Dr G. Zahnd).

Résumé

Homme de 27 ans ayant présenté les premiers troubles myotoniques à l'âge de 21 ans, accompagnés d'une dysphagie et de troubles vasomoteurs périphériques du type syndrome de Raynaud. On est frappé par les fréquentes affections respiratoires qu'il présente chaque hiver. On constate chez lui une atrophie musculaire aux sterno-cléïdo-mastoïdiens et aux temporo-pariétaux. Troubles de la déglutition vus à l'examen clinique et au radio-cinéma oesophagien qui a objectivé, aussi, une fausse route constante, responsable des bronchopneumonies. Les testicules sont hypotrophiques.

Les cristallins montrent quelques points typiques dans l'écorce postérieure des deux côtés.

Examen de la famille

Chi., née Ja., Marie, 1914 (II/2), mère du probant.

Vers l'âge de 49 ans, des troubles de la vision sous forme d'une diplopie et d'une baisse de l'acuité visuelle sont apparus, en même temps qu'une paralysie de la jambe droite, puis du bras droit, aboutissant finalement à une tétraplégie. Elle a été hospitalisée à la Clinique de Neurologie de l'Hôpital Cantonal de Genève (Prof. G. Gauthier), où l'on a constaté un syndrome pyramidal aux quatre extrémités avec hyperréflexie, hypertonie musculaire, nystagmus et troubles sphinctériens. On n'a jamais évoqué, semble-t-il, le diagnostic de dystrophie myotonique.

Status (fait à domicile le 23.3.1974)

Femme âgée de 60 ans, en assez bon état général, bien orientée. Pas de faciès myopathique. Récession frontale des cheveux. Cristallins opaques. Pupilles réagissant lentement à la lumière, vision diminuée, nystagmus dans les mouvements de latéralité.

Mimique faciale bonne, pas de faiblesse aux orbiculaires des paupières et des lèvres. Signe de Chvostek négatif. Atrophie des muscles temporo-pariétaux et deltoïdiens. Tonus musculaire augmenté aux quatre membres. Hyperréflexie ostéotendineuse. Babinski des deux côtés. Pieds en équinovarus.

Pas de réaction myotonique à la percussion des masses musculaires. On constate, par contre, une contracture chronique des doigts accompagnée de tuméfaction au niveau phalangien proximal. Incontinence urinaire et fécale.

Status oculaire (1965, Clinique universitaire d'Ophtalmologie de Genève, Prof. A. Franceschetti) : nystagmus multiple ; strabisme divergent par paralysie du droit interne de l'oeil droit; parésie du droit externe de l'oeil gauche. Fond d'oeil sans particularités. Le nystagmus en particulier suggère une sclérose en plaques. L'examen à la lampe à fente est rendu impossible par le nystagmus que présente la patiente.

Chi. Louis, 1902 (II/1), père du probant.

Il se plaint d'une faiblesse générale, d'un amaigrissement et d'un manque d'appétit depuis 2 ans. Baisse de la vision depuis quelques mois. Il est assez colérique et vindicatif. Collabore peu avec le médecin et refuse, en outre, l'examen ophtalmologique.

Status (30.5.1974).

Visage expressif, calvitie au front et au vertex. Pas d'atrophie musculaire, pas de réaction myotonique à la percussion de la langue et des éminences thénar et hypothénar.

Pe., née Chi. Janine, 1935 (III/1), soeur aînée du probant.

L'examen pratiqué à la Clinique universitaire d'Ophtalmologie (Prof. J. Babel) en mai 1974 s'est révélé normal. Par la suite, elle a refusé toute autre investigation clinique, sauf l'examen à la lampe à fente qui ne montre pas de cristaux pathognomoniques (octobre 1974; Dr P. Dieterle, Genève).

Chi. Jean Gabriel, 1936-1964 (III/2), frère du probant.

Il a présenté une oligophrénie associée à une cataracte et a été hospitalisé à la Clinique psychiatrique Bel-Air à Genève en 1944 et suivi jusqu'en 1951. D'après son dossier, on s'est aperçu dès la naissance que l'enfant n'était pas normal : la tête était trop grosse et il avait une cyanose continue des extrémités. Parole à 2 ans et demi. Il a marché à l'âge de 4 ans et se fatiguait vite. Il était toujours enrhumé et faisait presque continuellement des bronchites. On a toujours constaté chez lui des crises de contraction tonique suivies immédiatement par une chute sans perte de connaissance, ni perte des selles ou des urines.

Examen clinique : taille moyenne, front olympien assez marqué, strabisme convergent, très forte myopie, nez légèrement en selle, dents en très mauvais état, palais ogival, ptialisme. La bouche reste constamment ouverte, et, lorsqu'il veut la fermer, il doit faire un gros effort. Acrocyanose importante, genu valgum bilatéral avec pieds plats. Testicules petits. Rythme cardiaque régulier, pas de souffle. Tension artérielle : 90/40 mm Hg. Toux fréquente.

Examen neurologique : réflexes ostéo-tendineux normaux, sauf les achilléens qui sont abolis des deux côtés. Réflexes cutanés abdominaux conservés, cutanés plantaires : signe de Babinski des deux côtés. Marche difficile et alourdie. Sensibilité normale. Gêne à parler, voix nasillarde.

Evolution : les secousses musculaires au niveau de la tête, du tronc et surtout des membres supérieurs n'ont été améliorées ni par le Luminal, ni la Tridione, ni la Mésantoïne. Continua à souffrir de bronchites et d'otites chroniques. A l'âge de 14 ans déjà (1950), on constate chez lui une cataracte, qui est opérée l'année suivante à l'oeil gauche. Après cette extraction, le malade est rapatrié en Italie, où il est décédé en 1964 à l'âge de 28 ans.

Diagnostic : la cataracte se manifestant déjà à 14 ans, l'oligophrénie, les troubles moteurs, l'acrocyanose et les bronchites chroniques laissent fortement supposer une dystrophie myotonique infantile.

Be., née Chi., Josiane, 1939 (III/3), soeur du probant.

Divorcée et remariée, elle a deux enfants de son premier mariage. Elle n'a pas de plaintes qui peuvent suggérer une dystrophie myotonique. Travaille à plein temps et s'occupe de sa mère tétraplégique. Tendance aux dépressions.

Status (fait à domicile le 19.8.1974)

On remarque chez elle une petite taille (145 cm), un prognathisme, l'absence congénitale des incisives latérales, un front très bombé, une récession frontale des cheveux et une parole un peu pâteuse. Par contre, il n'y a ni myotonie, ni faiblesse ou atrophie musculaire.

Status oculaire (1974, Clinique universitaire d'Ophtalmologie de Genève, Prof. J. Babel) : segment antérieur calme. Cristallin clair, étoile du noyau bien visible, couches bien distinctes. Fond d'oeil des deux côtés : tortuosités vasculaires ou plutôt entortillement des vaisseaux. Papille et macula : sans particularités.

Ha. Patrick, 1959 (IV/2), fils de III/3 et neveu du probant.

Il a été hospitalisé en juillet 1974 à la Clinique universitaire de Pédiatrie de Genève (Prof. P. Ferrier) en raison d'une obésité massive et rapide (prise de 23 kg en un an) avec changement de caractère, agressivité et arrêt de la croissance. Cette symptomatologie a commencé après le divorce de sa mère.

Status : adolescent de 15 ans nettement obèse. Pas de malformations, pas de troubles neurologiques. A part quelques vergetures sur les flancs, les différents systèmes sont normaux.

Examens : l'investigation endocrinienne (Dr P. C. Sizonenko), les radiographies du thorax, du crâne et l'âge osseux sont normaux.

Electroencéphalogramme (Dr A. Beaumanoir) : très discrète asymétrie, probablement peu significative, au détriment de l'hémisphère gauche.

Status oculaire (Policlinique d'Ophtalmologie, Genève) : réflexes pupillaires directs et consensuels normaux des deux côtés. Tension oculaire : 12 mm Hg des deux côtés. Motilité oculaire et convergence normales. Nystagmus optocinétique horizontal et vertical des deux côtés. Fond d'oeil : oedème péripapillaire des deux côtés, pas d'excavation physiologique. Macula sans particularités des deux côtés.

Encéphalographie gazeuse fractionnée (Dr Megret) : comme seule anomalie encéphalographique, il faut noter une très légère atrophie sous-corticale bilatérale sus-tentorielle au niveau des carrefours ventriculaires.

Ja. Roland, 1926 (III/5), cousin maternel du probant.

Il aurait une calvitie depuis l'âge de 18 ans. Il s'est marié à trois reprises, mais il n'a pas eu d'enfants. En dehors de sa calvitie, il n'a aucun signe clinique de la maladie de Steinert : faciès expressif, marche normale, force musculaire bonne, pas de myotonie au niveau des mains. De plus, il a une belle voix de baryton. Il a refusé l'examen ophtalmologique.

Ja. Marcel, 1926 (III/6), cousin maternel du probant.

Il a été hospitalisé à Bel-Air en 1969 pour deux tentatives successives de suicide à la suite de difficultés conjugales. Il ne présente aucun signe clinique pouvant évoquer une maladie de Steinert. Travaille comme magasinier.

Status oculaire (1974, Dr P. Dieterle, Genève) : sans particularités. Examen à la lampe à fente négatif.

Ja. Claude-Eric, 1937 (III/8), cousin germain du probant.

Il ne se plaint d'aucun trouble pouvant rappeler la dystrophie myotonique, sauf la chute précoce des cheveux.

Status (22.8.1974) : visage plutôt inexpressif, calvitie frontale, tendance à la séborrhée, extrémités un peu cyanosées, palais ogival, rétrognathie, voix légèrement nasonnée.

Status neurologique : on remarque une discrète asymétrie des mouvements volontaires de grimace et un tremblement de la langue. Pas d'atrophie musculaire, pas de myotonie. Intelligence et caractère sans particularités.

Status oculaire (1972, Dr G. Maeder, Genève) : pas de cataracte à l'examen à la lampe à fente.

Ja. Eric-Emile, 1902-1972 (II/3), oncle maternel du probant.

Il présentait une calvitie depuis l'âge de 20 ans. Il a été hospitalisé pendant un mois à la Clinique Médicale Thérapeutique de Genève (Prof. R.S. Mach) en 1971. A ce moment-là, l'examen neurologique ne montrait rien de particulier qui puisse suggérer une dystrophie myotonique. Il n'avait pas de cataracte. Il est décédé en 1972 d'un carcinome du rein droit.

Ja. Berthe, 1907-1960 (II/4), tante maternelle du probant.

Elle aurait eu une calvitie précoce et une tuberculose. Elle est morte, semble-t-il, de leucémie.

Résumé

Famille II (Chi.)

Dans cette famille, le cas princeps (III/4) a présenté à l'âge de 21 ans les premiers symptômes myotoniques, accompagnés de troubles de la déglutition dus à l'atteinte de la musculature lisse de l'oesophage. Au cours de nos investigations dans la famille, nous n'avons pas rencontré d'autres cas typiques de la maladie. En revanche, nous avons relevé les faits suivants :

1. Un frère (III/2) du patient, décédé à l'âge de 28 ans à la Clinique psychiatrique de Genève, présentait une oligophrénie, un genu valgum avec platypodie, une acrocyanose, une cataracte apparue à l'âge de 14 ans, un palais ogival, une gêne à parler, un ptyalisme, une démarche difficile et des crises de contraction tonique. Cette symptomatologie correspond, selon toute vraisemblance, à une dystrophie myotonique du type infantile.

2. Une paraplégie spasmodique due à une éventuelle sclérose en plaques a été constatée chez la mère (II/2) durant un séjour à la Clinique neurologique de Genève. On ne peut toutefois pas exclure, dans ce cas, le diagnostic de dystrophie myotonique : récession frontale des cheveux, opacité critallinienne bilatérale, atrophie des muscles temporo-pariétaux et deltoïdiens; cependant pas de réaction myotonique.

3. Parmi les autres anomalies observées dans cette famille, mentionnons des crises de dépression chez la soeur (III/3) du probant, probablement de caractère réactionnel (divorce), et une obésité marquée chez son fils (IV/2). Une tendance maniaco-dépressive, avec deux tentatives de suicide, a été en outre signalée chez un cousin germain (III/6).

4. Enfin, notons que le grand-père maternel (I/3) souffrait d'une cataracte sénile et que la grand-mère (I/4) avait un diabète sucré compliqué d'une cataracte.

DISCUSSION

Famille I (Mo.)

La probante de cette famille présente des troubles qui, au début de leur évolution, peuvent très bien être confondus avec la maladie de Thomsen et nous induire en erreur : début précoce sous forme de myotonie généralisée, musculature corporelle bien développée, avec même une certaine hypertrophie musculaire au niveau des bras. Malgré ce début atypique, la maladie de Steinert a été diagnostiquée à l'âge de 26 ans à la suite de la découverte d'une cataracte spécifique à la lampe à fente et de troubles musculaires typiques (atrophie musculaire au niveau des avant-bras).

Des cas semblables sont mentionnés dans la littérature sous l'expression de "cas intermédiaires" ou "cas atypiques". Le tableau I montre les cas décrits comme "ambigus"; on y remarque :

1. le début précoce de la myotonie,
2. la myotonie généralisée,
3. l'absence des signes oculaires dans certains cas,
4. la simultanéité des atrophies musculaires et des hypotrophies musculaires, ou bien l'absence de l'hypotrophie musculaire pendant une certaine période de l'évolution de la maladie.

Il est déjà connu par les travaux classiques, comme ceux de Thomassen (1948), Bell (1948), Klein (1958), que les phénomènes myotoniques, qui commencent en général entre 20 et 30 ans dans la maladie de Steinert, peuvent débiter plus précocement, même avant l'âge de 4 ans.

La cataracte ne se présente presque jamais avant l'âge de 10 ans, même dans la dystrophie myotonique congénitale (Bamatter et coll., 1966 ; Watters et Williams, 1967 ; Mundler, 1970). Vos, parlant de la dystrophie myotonique typique, disait déjà en 1938 : "la cataracte n'est jamais congénitale, elle se produit au plus tôt entre 10 et 20 ans". Donc, l'absence de cataracte chez les quatre enfants examinés par Willianson en 1950 ne justifie pas le diagnostic de maladie de Thomsen, d'autant plus que les enfants plus âgés de ces deux familles (10 et 16 ans respectivement) avaient déjà des atrophies musculaires aux mains. Walton et Natrass (1954) se sont étonnés du cas d'une jeune femme de 25 ans, qui avait des hypertrophies musculaires aux segments proximaux des membres et, en outre, le tableau typique de la maladie de Steinert.

Cette coïncidence des hypotrophies dans certains muscles (qui sont typiques de la maladie de Steinert) et des hypertrophies dans d'autres a aussi contribué à la notion de cas "atypiques" ou "intermédiaires", même si les patients avaient quelques caractéristiques typiques de la dystrophie myotonique, comme la cataracte et le faciès myopathique.

De notre côté, nous sommes entièrement d'accord avec Zellweger et Ionasescu (1973), qui décrivent ainsi la symptomatologie de la maladie de Steinert en ce qui concerne l'atteinte musculaire : "l'atteinte musculaire se traduit par l'ensemble de faiblesse, de myotonie, d'atrophie et parfois d'hypertrophie musculaires".

Auteurs	Famille	Cas	Sexe	Age	Début de la myotonie	générali- sée	Hypotrophie musculaire	Hypertrophie musculaire	Cataracte	Autres signes de DM*	Autres cas de DM* dans la famille
WILLIANSON, 1950	I	1	M	10	enfance	+	+	+	0	0	+
		2	M	4	2 ans	+	0	+	0	0	+
	II	1	F	16	1 an	+	+	0	0	+	+
		2	M	12	5 ans	+	0	+	0	0	+
WALTON et NATRASS, 1954	I	1	M	24	enfance	+	0	+	+	0	+
	II	1	F	25	12 ans?	+	+	+	+	+	?
	III	1	M	35	?	0	+	+	?	?	?
SEALE, 1956	I	1	M	16	16 ans	0	+	+	?	+	+
		2	M	20	10 ans	0	0	+	?	?	+
WHITE et POSER, 1957	I	1	M	35	22 ans	+	+	+	+	0	0
AMICI et NEGRI, 1958	I	1	M	56	23 ans	0	+	0	0	+	cas 2
		2	M	38	enfance	0	+	+	0	+	cas 1
GAITAN et coll, 1959	I	1	M	21	naissance	+	+	+	0	+	cas 2
		2	M	17	naissance	+	+	+	0	+	cas 1
Observation personnelle	I	1	F	35	2 ans	+	+	+	+	0	+

Tableau I : Les cas à début thomsénien décrits dans la littérature.

* DM = dystrophie myotonique

Donc, l'hypertrophie musculaire, comme Pruzanski (1965) l'avait déjà remarqué, peut faire partie du tableau clinique de la maladie de Steinert.

La présence de la myotonie généralisée n'est pas, non plus, un motif suffisant pour confondre les deux affections. On peut citer à ce propos Dumaine et Lozeron (1966), qui ont trouvé une famille dont les symptômes prédominants chez 4 patients étaient les troubles myotoniques associés à des crampes douloureuses. Les altérations cristalliniennes typiques et la présence de 2 autres cas de maladie de Steinert dans la famille ont permis l'orientation vers le véritable diagnostic.

Comme nous venons de le voir, le diagnostic de la maladie de Steinert n'est pas toujours facile à poser et demande des investigations plus poussées. A notre avis, lorsqu'on se trouve en face d'un cas à début thomsénien, c'est-à-dire qui débute précocement dans la vie par une myotonie généralisée et des hypertrophies musculaires, il faut procéder de la manière suivante :

1. rechercher attentivement les altérations cliniques, parfois subtiles mais caractéristiques, de la dystrophie myotonique, telles que des hypotrophies musculaires discrètes ou des altérations des autres systèmes (troubles endocriniens, neuro-végétatifs, vasomoteurs, trophiques et psychiques) qui peuvent accompagner la symptomatologie classique ;

2. faire examiner ophtalmoscopiquement à la lampe à fente non seulement les patients, mais encore les proches parents ;

3. étudier de façon approfondie la famille du patient ;

4. effectuer autant que possible une électromyographie et certains examens de laboratoire (immunoglobulines, etc.). Rappelons que la maladie de Thomsen ne s'accompagne jamais d'altérations des autres systèmes, ni de troubles cristalliniens. Par contre, depuis le travail de Vogt (1921), on sait qu'il y a dans la maladie de Steinert, des altérations cristalliniennes caractéristiques à l'examen à la lampe à fente. Cet examen permet de déceler les formes frustes et de poser le diagnostic avant d'avoir la symptomatologie classique de la maladie (Klein, 1958; Bundey et Carter, 1970; Polgar et coll., 1972; Caughey, 1972; Harper, 1973). Burian et Burns (1967) ont trouvé ces altérations typiques dans presque tous les cas de dystrophie myotonique. Pour Bundey et Carter (1970), la cataracte peut être la manifestation unique de la maladie, ce que nous avons observé chez la soeur et la tante paternelle de notre patiente (V/7 et IV/4, fig. 1).

Si nous voulons aborder maintenant le problème de la prophylaxie de la maladie de Steinert, nous devons reconnaître que le meilleur moyen actuellement à notre disposition est le conseil génétique. En effet, chaque patient atteint de dystrophie myotonique risque non seulement une invalidité progressive, due aux atrophies musculaires, aux troubles oculaires et aux répercussions psychiques de la maladie, mais peut également transmettre l'affection à sa progéniture avec une probabilité de 50 %, étant donné la pénétrance presque complète du gène. Les plus menacées par cette hérédité sont les femmes atteintes, qui peuvent mettre au monde des enfants présentant une dystrophie myotonique congénitale (Vanier, 1960; Dodge et coll., 1965; Bamatter et coll., 1966; Watters et Williams, 1967; Mundler, 1970; Karpati et coll., 1973; Dyken et Harper, 1973; et d'autres).

Il reste naturellement toujours la possibilité d'une stérilisation avec l'accord du malade (comme nous l'avons proposée dans notre cas No 2), mais cette intervention n'est pas acceptée par un grand nombre d'atteints, lesquels ne ressentent aucune nécessité de renoncer à une progéniture.

La cause des variations cliniques dans la maladie de Steinert n'est pas encore élucidée. On parle d'expressivité variable du gène, mais le problème est que, malgré tous les efforts de nombreux chercheurs, l'étiologie de l'affection demeure inconnue.

En ce qui concerne le tableau clinique si atypique que présente notre première malade, caractérisé surtout par une manifestation précoce, une myotonie généralisée et des hypertrophies musculaires coexistant avec des hypotrophies, nous pensons qu'il est imputable, au moins partiellement, à la consanguinité des parents. En effet, on peut admettre que cette consanguinité a éventuellement favorisé l'apport de gènes modificateurs, dont l'action aurait contribué à renforcer la pénétrance et l'expressivité du gène dystrophique principal, conduisant ainsi à un phénotype inhabituel et atypique.

Famille II (Chi.)

Le probant de cette famille (III/4, fig. 3) souffre, depuis l'âge de 21 ans, d'une dystrophie myotonique typique compliquée d'une dysphagie particulière. Un radiocinéma oesophagien révèle en effet une fausse route chronique de l'alimentation conduisant à des bronchopneumonies fréquentes par aspiration. On constate en outre chez le malade une toux chronique et productive.

Les troubles de la déglutition dans la maladie de Steinert ont été signalés la première fois par Hirschfeld en 1911. En 1920, Albrecht décrit la sialorrhée et la contraction myotonique inconstante de la bouche oesophagienne. Kelley (1964) fait le diagnostic différentiel entre l'achalasie du cardia et le trouble myotonique de l'oesophage en raison de l'absence de réponse à l'injection de méthyl-choline dans le dernier cas. Hughes et coll. (1965) remarquent la régurgitation oesophago-pharyngée. Siegel et coll. (1966) et Kuhn et coll. (1965, 1966) mettent en évidence, les premiers par la méthode manométrique et les seconds par la radiocinématographie, les anomalies de la contraction péristaltique de l'oesophage.

Les troubles de la motilité pharyngo-oesophagienne ont été étudiés en détail par Piffaretti et Todorov (1966). L'examen du transit pharyngo-oesophagien de 25 patients atteints de la maladie de Steinert a permis de déceler des troubles de la motilité oesophagienne chez 20 d'entre eux; en particulier, un reflux oesophago-pharyngé par hypotonie fut noté chez 9 malades, tandis qu'une stase valléculaire et pharyngée avec passage de la baryte dans les voies aériennes s'observait dans 19 cas. Les auteurs relèvent l'absence de correspondance entre les altérations évidentes du transit pharyngo-oesophagien et les plaintes (dysphagie, régurgitation, douleur rétrosternale) des patients examinés. Parmi les 33 cas de Pendefunda et coll. (1967), les auteurs ont constaté des troubles de la déglutition à caractère myotonique chez 23. Cinq seulement présentaient des troubles subjectifs de la déglutition.

Néanmoins, la dysphagie peut être, quoique rarement, une des premières plaintes des atteints de dystrophie myotonique, comme ce fut le cas chez notre patient. Casey et Aminoff (1971) rapportent un cas où la dysphagie et la toux pendant les repas ont été les premiers symptômes de la maladie de Steinert. Assez curieusement, ces troubles ont disparu après le traitement à la procainamide (500 mg 3 fois par jour) et deux ans après, la cinéradiographie oesophagienne s'avéra normale.

Pruzanski (1965) a remarqué des infections bronchopulmonaires répétées chez les patients avec dystrophie myotonique. En étudiant le mécanisme de la déglutition chez 44 malades, il a trouvé une entrave grave à la déglutition chez 43 et la présence du produit de contraste dans l'arbre bronchique chez 12 patients. Ce passage de produit de l'oro-pharynx dans la trachée n'a pas été perçu par les patients. Pour cet auteur, ce sont les phénomènes d'aspiration des aliments et des sécrétions parfois infectées de l'oro-pharynx dans l'arbre bronchique qui sont responsables des infections pulmonaires répétées et du développement des maladies chroniques du poumon chez les malades avec dystrophie myotonique. Le cas que nous rapportons confirme ce point de vue.

Un autre mécanisme possible est mentionné par Jéquier et Todorov (1967), à savoir l'insuffisance de la musculature du diaphragme.

Ces deux causes de troubles respiratoires chez les patients avec maladie de Steinert ont été confirmés par Garret et coll. (1969). Les auteurs suggèrent que les patients doivent rester pendant la nuit dans la même position que ceux qui ont une hernie hiatale, c'est-à-dire la tête plus élevée que les pieds, pour empêcher les pneumonies par aspiration.

Le cas de la mère (II/2, fig. 3) de notre probant, diagnostiqué comme tétraplégie spastique due probablement à une sclérose en plaques, est intéressant. La malade présente une cataracte, des atrophies au niveau des muscles temporo-pariétaux et deltoïdes, une récession frontale des cheveux. Mais on ne trouve pas de réaction myotonique, ni spontanée, ni à la percussion. Par contre, il existe une hyperréflexie ostéotendineuse, un tonus musculaire augmenté aux quatre membres, un signe de Babinski des deux côtés, des pieds en équinovarus et une contraction chronique des doigts. Elle est en outre atteinte d'un nystagmus surtout visible dans le regard latéral.

Il est hautement probable qu'elle soit atteinte d'une dystrophie myotonique, pour les raisons suivantes :

1. A part notre probant, elle a eu un autre fils (III/2), décédé à l'âge de 28 ans et qui était atteint d'oligophrénie, de pieds bots, de cataracte apparue à l'âge de 14 ans, d'acrocyanose, d'une dysarthrie, d'un ptyalisme, de troubles de la marche et de crises de contraction tonique. Cette symptomatologie rend très probable le diagnostic de dystrophie myotonique congénitale. Nous avons déjà mentionné, à propos du premier cas, cette forme congénitale de dystrophie myotonique qui, pour des raisons encore inexpliquées, est en général transmise par des mères elles-mêmes atteintes.

2. Les parents de cette malade (I/3 et 4) ont souffert d'une cataracte. Rappelons à ce propos qu'on trouve souvent des cataractes séniles simples dans l'ascendance des patients avec une dystrophie myotonique.

Dans la littérature, on rencontre des cas où la dystrophie myotonique est associée à une ataxie de Friedreich (Chaco et Taustein, 1969), à une syringomyélie (Avenarius et coll., 1968; Pilz et coll., 1972), à une amyotrophie de Charcot-Marie-Tooth (Curcio et coll., 1971) et à une paraplégie spasmodique familiale (Heathfield et Miller, 1965). La signification de ces associations reste encore inconnue.

Un autre aspect qui mérite notre attention dans les familles atteintes de dystrophie myotonique est celui qui touche le psychisme. Klein (1958) a remarqué des troubles psychiques chez 86 des 244 patients examinés, ce qui semble confirmer l'importance des altérations intellectuelles et affectives dans le processus dystrophique. De leur côté, Thomasen (1948) et de Jong (1955) avaient insisté sur la fréquence des troubles psychiques.

Dans notre famille II, un cousin germain du probant (III/6), apparemment non atteint, a tenté de se suicider à deux reprises.

Pour conclure l'observation de notre cas No 2, un jeune homme de 27 ans, nous aimerions rappeler que le malade, désirant se marier, nous a été adressé pour un conseil génétique. Nous avons exposé au consultant et à sa fiancée que le risque d'une réapparition de l'affection était de 50 % pour chaque enfant à naître. Sur la base de ce pronostic assez sombre, le malade a spontanément exprimé le désir de subir une vasectomie, laquelle a été pratiquée depuis lors par un spécialiste.

Les acquisitions récentes dans la dystrophie myotonique

Il n'y a pas de lésions ultrastructurales typiques dans les muscles : l'altération précoce des myofibrilles - la disparition de la ligne Z et de la bande I - aussi bien que les altérations plus tardives de dégénérescence myofibrillaire sont décrites dans plusieurs maladies musculaires et neuromusculaires et démontrent la lyse des cellules musculaires (Schotland, 1970). Le système T et le réticulum sarcoplasmique, en relation avec la contraction musculaire, semblent être augmentés (Schröder et Becker, 1972). Klinkerfuss (1967) et Mussine et coll. (1970) pensent que l'accumulation des masses sarcoplasmiques peut être un signe de régénération et expliquer ainsi le caractère chronique de la maladie. Il existe des altérations caractéristiques dans le fuseau neuromusculaire (Swash, 1972) : l'altération principale est la présence d'un nombre excessif de fibres musculaires plus fines dans le fuseau ; la différenciation habituelle entre les fibres à sac nucléaire et les fibres à chaîne nucléaire disparaît et la capsule des fuseaux atteints reste plus épaisse. Avec la progression de la maladie, on observe des changements myopathiques et une dégénérescence, qui résultent en une fibrose du fuseau. Ces altérations typiques peuvent apporter des bases à l'hypothèse d'un facteur neurogène dans la pathogénie de la maladie, hypothèse défendue par McComas et coll. (1971).

D'un autre côté, les altérations histochimiques et histoenzymologiques trouvées par Engel et Brooke (1966), Monticone et coll. (1969) et Scarlato et coll. (1970), à savoir l'hypotrophie sélective des fibres du type I, l'hyper-trophie des fibres du type II, la présence de blocs de noyaux et d'irrégularités démontrées par coloration supravitale dans les nerfs terminaux, sont, aussi, des preuves indirectes de cette théorie. Caccia et coll. (1972) ont décrit une famille atteinte de dystrophie myotonique, dans laquelle le propositus et sa soeur (qui était indemne au point de vue clinique) avaient, tous deux, des signes électromyographiques, histochimiques et histoenzymologiques d'atrophie neurogène. La même chose a été décrite par Kalyanaraman et coll. (1973) chez deux patients, dont l'atrophie musculaire prédominait aux jambes.

Le doute sur cette origine neurogène de la dystrophie myotonique subsiste. On sait depuis longtemps que la myotonie elle-même n'est pas due à un facteur neurogène. L'expérimentation animale et les études faites récemment sur la myotonie expérimentale et ses corrélations cliniques ont prouvé que la myotonie est due à une altération de la membrane musculaire (Kern et coll., 1970; Seiler, 1971; Fuller et coll., 1971; Senges et coll., 1972; Eberstein et Goodgold, 1972; Ricker et Meinck, 1972). Cette altération serait en relation avec la diminution de la conductibilité du chlorure (Bryant et Morales-Aguilera, 1971; Lipicky et Bryant, 1972; Ruedel et Senges, 1972).

La recherche d'un facteur biochimique fondamental continue. Danowski et coll. (1968) n'ont pas trouvé d'altérations significatives au niveau de la créatine-phosphokinase (CPK) sanguine, même avec des techniques très précises. Emery et Burt (1972) ont démontré qu'il n'y a pas d'altération dans l'excrétion urinaire ni de la créatinine ni de la créatine, mais que l'excrétion urinaire des acides aminés, tels que la thréonine, la glutamine, la glycine, la sérine et l'ornithine, est augmentée. Cette augmentation est, peut-être due à une altération de la perméabilité de la membrane musculaire. Emery et Burt avancent également des arguments contre la suggestion de Harvey (1969), selon laquelle il y aurait une réduction dans la formation de créatine, due à un défaut de la synthèse de son précurseur : l'acide guanido-acétique. Bolton et Emery (1972) refusent aussi cette hypothèse, parce qu'ils n'ont trouvé d'altérations ni dans l'excrétion urinaire, ni au niveau plasmatique de l'acide guanido-acétique.

On constate un déficit d'activité de l'enzyme déshydrogénase de l'acide succinique dans les muscles squelettiques, qui ne doit pas être considéré comme un défaut primaire, mais comme le résultat de la diminution de la masse musculaire in toto (Björntorp et coll., 1970). Sjaastad (1962, 1966, 1968) a trouvé que la formation d'histamine au niveau de l'intestin est augmentée chez les patients atteints de dystrophie myotonique. Swift (1969) a examiné les fibroblastes en culture et a remarqué qu'ils contiennent beaucoup des matériaux qui ont les caractéristiques de coloration des mucopolysaccharides. Wakamatsu et coll. (1972), après avoir étudié la concentration et la composition des acides gras et des lipides sériques chez 9 patients avec une dystrophie myotonique, émettent l'hypothèse que les anomalies

du métabolisme des lipides, probablement celle de la conversion du desmostérol en cholestérol, sont responsables des altérations dégénératives dans cette maladie. Le métabolisme des hydrates de carbone est aussi perturbé. Huff et coll. (1967, 1968, 1969), Bundey (1968), Mendelsohn et coll.; (1969) et Walsh et coll. (1970) ont trouvé une hyperinsulinémie réactionnelle chez les patients atteints de maladie de Steinert; Rudman et coll. (1971) et Chyatte et coll. (1972) ont relevé une réponse exagérée à l'hormone de croissance. Pour Björntorp et coll. (1973), les anomalies du métabolisme des lipides et des hydrates de carbone ne sont pas des caractéristiques primaires de la maladie de Steinert, mais des phénomènes secondaires à l'atrophie musculaire.

Récemment, Sparkes et coll. (1973) ont décrit l'association de la dystrophie myotonique et du syndrome de Klinefelter. C'est une association intéressante, car les deux maladies s'accompagnent d'une insuffisance testiculaire primaire (Harper et coll., 1972), mais l'origine et la signification de cette coïncidence continue d'être sans explication. De même, on a exceptionnellement trouvé un chromosome surnuméraire dans le caryotype de malades steinertiens (Fitzgerald et Caughey, 1962; Eberle et Becker, 1964; Mutton et Gross, 1965; Bowen et coll., 1968 b). Une autre anomalie chromosomique, soit une translocation réciproque balancée entre deux chromosomes du groupe D, a été décrite par Bowen et coll. (1968 a) dans une famille atteinte de la maladie de Steinert.

Sur le plan immunologique, des anomalies ont également été signalées. La réduction des gammaglobulines sériques a été imputée par Wochner et coll. (1966) à un catabolisme augmenté des immunoglobulines IgG. Bundey et coll. (1970) ont aussi trouvé une diminution du niveau des immunoglobulines IgM. Selon Grove et coll. (1973), la capacité de synthétiser des anticorps serait réduite dans la maladie de Steinert.

Finalement, une donnée récente, qui a beaucoup apporté au diagnostic prénatal dans la dystrophie myotonique, est la découverte du linkage entre le locus de cette maladie et celui de la sécrétion ABO (Renwick et coll., 1971 a et b; Harper et coll., 1972). Etant donné qu'on peut déterminer le status sécréteur du fœtus par l'examen du liquide amniotique, il est possible, dans certains cas, de prévoir si l'enfant sera atteint de la maladie et ainsi d'établir un pronostic génétique (Schrott et coll., 1973).

Nous avons déterminé les groupes sanguins complets et le status sécréteur chez 9 membres de la famille I et chez 6 membres de la famille II. Malheureusement, nous avons trouvé dans tous les cas un phénotype sécréteur (Se). Il est donc impossible d'utiliser ces examens pour le dépistage prénatal de la maladie dans les deux familles qui nous intéressent.

RESUME

L'auteur rappelle tout d'abord l'historique des affections myotoniques, en particulier la lente évolution qui a conduit à la définition de deux syndromes myotoniques principaux, la myotonie congénitale de Thomsen, d'une part, et la dystrophie myotonique de Steinert, d'autre part. A ces deux affections sont venues ensuite s'ajouter, au point de vue diagnostic différentiel (Zellweger et Ionasescu, 1973), la myotonie généralisée à début post-natal et hérédité autosomique récessive (seul type récessif de myotonie), la paramyotonie congénitale d'Eulenburg (à distinguer surtout de la maladie de Thomsen) et les deux formes de paralysie périodique due à un trouble du métabolisme du potassium et accompagnée parfois de symptômes myotoniques : a) la paralysie périodique paramyotonique hypokaliémique, b) la paralysie périodique hyperkaliémique (adynamie épisodique héréditaire avec myotonie).

Puis, à l'aide de deux observations personnelles, l'auteur analyse le caractère complexe de la dystrophie myotonique. Dans le premier cas étudié, une femme de 35 ans, l'affection a débuté à l'âge de 2 ans déjà par des crises de raidissement myotonique de tout le corps, suivies de chutes, caractéristiques de la myotonie congénitale de Thomsen. A 18 ans apparurent les premiers signes de faiblesse musculaire et une cataracte myotonique fut diagnostiquée seulement à l'âge de 26 ans. Cette observation soulève le problème souvent discuté dans la littérature de la relation nosologique entre la maladie de Thomsen et celle de Steinert. L'auteur souligne la complète autonomie de la maladie de Steinert à l'égard de la maladie de Thomsen et préconise, dans chaque cas douteux, un examen biomicroscopique des cristallins, afin de pouvoir déceler les formes frustes et précliniques de l'affection.

Le second cas concerne un jeune homme de 27 ans, chez qui la dystrophie myotonique était accompagnée d'une dysphagie entraînant des bronchopneumonies fréquentes par fausse route des aliments. Ces troubles de la motilité oesophagienne amènent l'auteur à discuter les perturbations digestives rencontrées dans la dystrophie myotonique.

Un chapitre est consacré aux acquisitions récentes dans le domaine de la dystrophie myotonique. Dans ce contexte sont décrits les lésions ultrastructurales décelées dans les muscles dystrophiques, les facteurs biochimiques et immunologiques nouvellement découverts, ainsi que les anomalies chromosomiques parfois associées à la maladie de Steinert.

Une considération spéciale est vouée au conseil génétique à donner dans les familles atteintes. En effet, la forte pénétrance du gène dystrophique et le risque particulier que court chaque femme atteinte de mettre au monde un enfant présentant dès la naissance une dystrophie myotonique rendent presque indispensable une consultation génétique.

Pour terminer, l'auteur expose les possibilités de diagnostic prénatal offertes dans certains cas et basées sur la mise en évidence d'un linkage entre les loci de la dystrophie myotonique et du facteur sécréteur ABO.

SUMMARY

The author refers, in her introduction, to the background of myotonic diseases, and, in particular, to the slow evolution which led to the definition of two principal myotonic syndromes, Thomsen's congenital myotonia, on the one hand, and Steinert's myotonic dystrophy on the other. In addition to these two diseases, some other disorders were diagnosed subsequently from the point of view of differential diagnosis (Zellweger and Ionasescu, 1973) : generalised myotonia with a post-natal onset and autosomal recessive heredity (the only recessive type of myotonia), Eulenburg's congenital paramyotonia (not to be confused with Thomsen's disease) and the two forms of periodic paralysis due to a disturbance of the metabolism of potassium and sometimes accompanied by myotonic symptoms : a) periodic hypokaliemic paramyotonic paralysis, b) periodic hyperkaliemic paralysis (hereditary, episodic adynamia with myotonia).

Then, on the basis of two personal observations, the author analyses the complex character of myotonic dystrophy. In the first case studied - a 35-year-old woman - the onset of the disease occurred at the age of 2 years with crises of myotonic rigidity of the whole body, followed by falls, characteristic of Thomsen's congenital myotonia. The first signs of muscular weakness occurred at the age of 18 and a myotonic cataract was not diagnosed until the age of 26. This observation raises the problem, often discussed in the literature, of the nosologic relationship between Thomsen's and Steinert's diseases. The author stresses the complete autonomy of Steinert's disease in relation to Thomsen's disease, and recommends that in every case of suspicion of Steinert's disease a biomicroscopic examination of the lenses should be carried out in order to disclose the early and preclinical forms of the disease.

The second case concerns a young man of 27, in whom the myotonic diystrophy was accompanied by a dysphagia causing frequent attacks of bronchopneumonia in consequence of the deviation of the alimentary flux. These disturbances of esophageal motility lead the author to discuss the digestive (disturbances) encountered in myotonic dystrophy.

One chapter deals with recent discoveries in the field of myotonic dystrophy. In this context, the author describes the ultrastructural lesions detected in the dystrophic muscles, biochemical and immunological factors newly discovered, in addition to chromosomal anomalies sometimes associated with Steinert's disease.

Special attention is paid to the genetic advice to be given to affected families. Owing to the strong penetrance of the dystrophic gene and to the special risk that any woman affected may give birth to a child who will suffer from a congenital myotonic dystrophy, genetic counselling is practically indispensable.

In conclusion, the author discusses the possibilities of prenatal diagnosis in certain cases, based on the evidence of a linkage between the loci of myotonic dystrophy and ABO secretor factor.

BIBLIOGRAPHIE

- ADIE W. et GREENFIELD J.G. : Dystrophia myotonica. Brain, 46, 73-127, 1923.
- ALBRECHT W. : Über Veränderungen in den oberen Luft- und Speisewegen bei Myotonia atrophica. Arch. Laryng. Rhin. (Berl.), 33, 145-153, 1920.
- ALLEN D.E., JOHNSON A.G. et WOOLF A.L. : The intramuscular nerve endings in dystrophia myotonica - a biopsy study by vital staining and electron microscopy. J. Anat. (Lond.), 105, 1-26, 1968.
- AMICI R. et NEGRI S. : Sindrome miopatico-miotonica familiare atipica. Sist. Nerv., 10, 231-238, 1958.
- AVENARIUS H.J., GERSTENBRAND F. et WEINGARTEN K. : Dystrophia myotonica und Syringomyelie. Wien. Z. Nervenheilk., 26, 13-26, 1968.
- BALLET G. et MARIE P. : Spasme musculaire au début des mouvements volontaires. Arch. Neurol. (Paris), 5, 1, 1883.
- BALLIVET J. et BINNERT D. : Association chez un même malade d'une neurophacomatose de Recklinghausen et d'une myotonie de Steinert. Rev. Oto-neuro-ophthal., 42, 67-72, 1970.
- BAMATTER F., GRASSET E., KLEIN D. et AGUERCIF M. : La forme précoce de la dystrophie myotonique (maladie de Steinert). Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch., 41, 82-86, 1966.
- BATTEN F.E. et GIBB H.P. : Myotonia atrophica. Brain, 32, 187-205, 1909.
- BECKER P.E. : Zur Frage der Heterogenie der erblichen Myotonien. Nervenarzt, 28, 455-460, 1957.
- BECKER P.E. et EBERLE P. : Myotonie und Klinefelter-Syndrom. Humangenetik, 1, 83-91, 1964.
- BELL C. : The nervous system of the human body. London, 1830.
- BELL D.B. et SMITH D.W. : Myotonic dystrophy in the neonate. J. Pediat., 81, 83-86, 1972.
- BELL J. : Dystrophia myotonica and allied diseases. In : BELL J. : The treasury of human inheritance, p. 343-410. Cambridge University Press, London, 1948.
- BERGONZI M. et AZZI E. : Sulla distrofia miotonica di Steinert e sui rapporti colla miotonica congenita di Thomsen. Rass. Studi psichiat., 38, 631, 1949.
- BERNHARDT M. : Muskelsteifigkeit und Muskelhypertrophie. Virchows Arch. path. Anat., 75, 516, 1879.

- BERNHARDT M. : Ein atypischer Fall von Thomsen'scher Krankheit.
Dtsch. med. Wschr., 25, 169, 1899.
- BIRD M. et TZAGOURNIS M. : Insulin secretion in myotonic dystrophy.
Amer. J. med. Sci., 260, 351-358, 1970.
- BJÖRNTORP P., GRIMBY G., LINDHOLM B., STENBERG J. et ÖRND AHL G. :
Succinic dehydrogenase activity in skeletal muscle of normals
and patients with dystrophia myotonica. Acta med. scand., 188,
273-276, 1970.
- BJÖRNTORP P., SCHRÖDER G. et ÖRND AHL G. : Carbohydrate and lipid
metabolism in relation to body composition in myotonic dystrophy.
Diabetes, 22, 238-242, 1973.
- BÖE G. : Myotonia congenita und Myotonia atrophica bei zwei Brüdern.
Acta med. scand., Suppl. 50, 128, 1932.
- BOERSNER W. : Beitrag zum Krankheitsbild der dystrophischen Myotonie.
(Eine neue Sippe von dystrophischen Myotonikern). Confin. neurol.
(Basel), 12, 1-44, 1952.
- BOETERS H. : Über Myotonie. Klinische und erbpathologische Beiträge.
In BOETERS H. : Sammlung psychiatrischer und neurologischer
Einzeldarstellungen. Bd. 8. Thieme Leipzig, 1935.
- BOLTON C. E. et EMERY A. E. : Myotonic dystrophy : investigation of the
proposed defect in guanidoacetic acid synthesis. J. Neurol. Neuro-
surg. Psychiat., 35, 801-803, 1972.
- BOSMA J. F. et BRODIE D. R. : Cineradiographic demonstration of pharyngeal
area myotonia in myotonic dystrophy patients. Radiology, 92,
104-109, 1969.
- BOWEN P., LEE C. S. N. et HARVEY J. C. : Balanced reciprocal translocation
between two D-group chromosomes in a family with myotonic
dystrophy. Amer. J. med. Sci., 255, 368-375, 1968 (a).
- BOWEN P., LEE C. S. N., HARVEY J. C. et MCGREGOR J. R. : Comparison
of non-modal chromosome counts in individuals affected with
myotonic dystrophy and in control subjects. Amer. J. med. Sci., 255,
358-367, 1968 (b).
- BROWN G. L. et HARVEY H. M. : Congenital myotonia in the goat. Brain, 62,
341-363, 1939.
- BRYANT S. H. et MORALES-AGUILERA A. : Chloride conductance in normal
and myotonic muscle fibers and the action of mono-carboxylic
aromatic acids. J. Physiol. (Lond.), 219, 367-383, 1971.
- BUCHTHAL F. et CLEMMESSEN S. : On the differentiation of muscle atrophy by
electromyography. Acta psychiat. (Kbh.), 16, 143-172, 1941.
- BUNDEY S. : Insulin levels in myotonic dystrophy. New Engl. J. Med., 279,
718-719, 1968.
- BUNDEY S. : Detection of heterozygotes for myotonic dystrophy.
Clin. Genet., 5, 107-109, 1974.

- BUNDEY S. et CARTER C.O. : Early recognition of heterozygotes for the gene for dystrophia myotonica. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 33, 279-293, 1970.
- BUNDEY S. et CARTER C.O. : Genetic heterogeneity for dystrophia myotonica. J. med. Genet., 9, 311-315, 1972.
- BURIAN H. M. et BURNS C. A. : Ocular changes in myotonic dystrophy. Amer. J. Ophthal., 63, 22-34, 1967.
- BURNS C. A. : Ocular histopathology of myotonic dystrophy. A clinico-pathologic case report. Amer. J. Ophthal., 68, 416-422, 1969.
- BUZZARD T. : Two cases of Thomsen's disease. Lancet, 1887/I, 972.
- CACCIA M. R., NEGRI S. et PRETOPARVIS V. : Myotonic dystrophy with neural involvement. J. neurol. Sci., 16, 253-269, 1972.
- CACCIA M. R. et NEGRI S. : Distrofia miotonica con segni clinici ed EMG di sofferenza neurale diffusa. Riv. Pat. nerv. ment., 90, 447-470, 1969.
- CALDERON R. : Myotonic dystrophy : A neglected cause of mental retardation. J. Pediat., 68, 423-431, 1966.
- CAMPBELL M. J., McCOMAS A. J. et SICA R. E. P. : An electrophysiological study of dystrophia myotonica. J. Physiol. (Lond.), 209, Suppl. 1970; 28 p.
- CASEY E. B. et AMINOFF M. J. : Dystrophia myotonica presenting with dysphagia. Brit. med. J., 1971/II, 443.
- CAUGHEY J. E. : Transitional forms between myotonia congenita, dystrophia myotonica and paramyotonia congenita. N. Z. med. J., 67, 347-350, 1968.
- CAUGHEY J. E. : Preclinical detection of dystrophia myotonica. Brit. med. J., 1972/II, 715.
- CAUGHEY J. E. et MYRIANTHOPOULOS N. C. : Dystrophia myotonica and related disorders. Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1963.
- CHACO J. et TAUSTEIN I. : Myotonia dystrophica and Friedreich's ataxia in one patient. Europ. Neurol. (Basel), 2, 123-126, 1969.
- CHAPMAN P. M. : Thomsen's disease-tonic spasms in voluntary muscles. Muscular spasms at the commencement of voluntarx movements. Movements of hypertrophic spasmodic spinal paralysis. Brain, 6, 131-136, 1884.
- CHVOSTEK F. : Myotonia atrophica. Wien. klin. Wschr., 22, 434, 1909.
- CHYATTE S. B., RUDMAN D., PATTERSON J. H., GERRON G. G., O'BEIRNE I. F., BARLOW J. A., AHMANN P., JORDAN A. et MOSTELLER R. C. : Myotonic dystrophy in men : hyperresponsiveness to human growth hormone. Arch. phys. Med., 53, 470-475, 1972.

- CURCIO F.I., SCORNIK J.S. et LAGUENS R. : Distrofia miopatica y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth asociadas. Pren.méd.argent., 58, 1438-1440, 1971.
- CURSCHMANN H. : Demonstration eines Falles Thomsen'scher Krankheit mit ausgedehnten Muskelatrophien. Münch.med.Wschr., 53, 1281, 1906.
- CURSCHMANN H. : Über familiäre atrophische Myotonie. Dtsch.Z.Nervenheilk., 45, 161-202, 1912.
- DANA C.L. : An atypical case of Thomsen's disease (Myotonia congenita). Med.Rec.(N.Y.), 33, 433-438, 1888.
- DANOWSKI T.S., SABEH G., VESTER J.W., ALLEY R.A., ROBBINS T.J., TSAI C.T., PAZIRANDEH M. et SEKARAN K. : Serum CPK in muscular dystrophy and myotonia dystrophica. Metabolism, 17, 808-817, 1968.
- DE JONG J.G.Y. : Dystrophia myotonica, paramyotonia and myotonia congenita. Van Gorcum, Assen, 1955.
- DELEAGE F. : Etude clinique sur la maladie de Thomsen. Thèse de Paris, 1890.
- DENNY-BROWN D. et NEVIN S. : The phenomenon of myotonia. Brain, 64, 1-17, 1941.
- DODGE P.R., GAMSTORP I., BYERS R.K. et RUSSEL P. : Myotonic dystrophy in infancy and childhood. Pediatrics, 35, 3-19, 1965.
- DUMAINE L. et LOZERON P. : Contribution à l'étude clinique et génétique de la dystrophie myotonique (Steinert) et de la myotonie congénitale (Thomsen). J.Génét.hum., 10, 221-296, 1962.
- DYKEN P.R. et HARPER P.S. : Congenital dystrophia myotonica. Neurology (Minneapolis), 23, 465-473, 1973.
- EBERLE P. et BECKER P.E. : Chromosomenuntersuchungen bei Myotonie. Humangenetik, 1, 92-97, 1964.
- EBERSTEIN A. et GOODGOLD J. : Isotonic contraction of induced myotonic muscle of rat : after contraction and prolonged relaxation time. Exp.Neurol., 34, 183-186, 1972.
- EMERY A.E.H. et BURT D. : Aminoacid, creatine and creatinine studies in myotonic dystrophy. Clin.chim.Acta, 39, 361-365, 1972.
- ENGEL W.K. et BROOKE M.H. : Histochemistry of myotonic disorders. In : KUHN E. (Ed.) : "Progressive Muskeldystrophie. Myotonie. Myasthenie", p. 203-222. Springer, Berlin, 1966.
- ERB W. : Die Thomsen'sche Krankheit (Myotonia congenita). F.C.W. Vogel, Leipzig, 1886.
- FITZGERALD P.H. et CAUGHEY J.E. : Chromosome and sex chromatin studies in cases of dystrophia myotonica. N.Z.med.J., 61, 410-412, 1962.

- FLEISCHER B. : Über myotonische Dystrophie. Münch.med.Wschr., 64, 1630-1632, 1917.
- FORSTER R. et BARTH J. : Dystrophia myotonica (Steinert). Erbbiologische Untersuchungen einer Appenzeller Sippe. Helv.med.Acta, 21, 99-109, 1954.
- FRANCESCHETTI A. et KLEIN D. : Über einen Stammbaum von myotonischer Dystrophie mit Anteposition und Potenzierung. Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch., 21, 315-322, 1946.
- FRANCESCHETTI A., KLEIN D. et WALTHARD K.M. : Klinisch-genealogische Untersuchungen über drei Fälle von Myotonia congenita (Thomsen) und acht neue Fälle von Dystrophia myotonica (Steinert-Batten) unter besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose der beiden Krankheitsformen. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 60, 48-79, 1947 et 61, 152-202, 1948.
- FRANCESCHETTI A. et MACH R.S. : La dystrophie myotonique ou la maladie de Steinert. Importance de la cataracte et des troubles du métabolisme. Effets thérapeutiques de la vitamine E. Helv.med.Acta, 11, 887-925, 1944.
- FREYCON F. : Dystrophie myotonique de l'enfant et du nourrisson (maladie de Steinert). Pédiatrie, 20, 621-624, 1965.
- FULLER R.W., LACEFIELD W.B., KATTAV R.W., NICKANDER R.C. et SNODDY H.D. : Myotonia produced by indolacetic acid. Studies with related compounds and correlation with drug levels in tissue. Arch.int. Pharmacodyn., 193, 48-60, 1971.
- FÜRNROHR W. : Myotonia atrophica. Dtsch.Z.Nervenheilk., 33, 25, 1907.
- GAITAN G., STRIMBEANU I., CRAMER N. et PODANI T. : Miotonie congenitala asociata cu tulburari distofice la 2 frati. Neurologia (Buc.), 4, 29-40, 1959.
- GARRET J.M., DuBOSE T.D., JACKSON J.E. et NORMAN J.R. : Esophageal and pulmonary disturbances in myotonia dystrophica. Arch.intern. Med., 123, 26-32, 1969.
- GAUPP R. : Ein Fall von partieller Myotonia congenita. Zbl.ges.Neurol. Psychiat., 23, 65, 1900.
- GIRARDET M. et OTT T. : Cataracte myotonique et cataracte sénile (Une famille vaudoise de dystrophie myotonique). Confin.neurol. (Basel), 8, 336, 1947/1948.
- GOLDBERG H.I. et SHEFT D.J. : Esophageal and colon changes in myotonia dystrophica. Gastroenterology, 63, 134-139, 1972.
- GÖMÖRI P. et SARMAI E. : Konstitutionelle Anomalie des Gesichtsschädels bei myotonischer Dystrophie. Klin.Wschr., 21, 924, 1942.

- GREENFIELD J.G. : Notes on a family of myotonia atrophica and early cataract, with a report of an additional case of myotonia atrophica. Rev. Neurol. Psychiat., 9, 169-180, 1911.
- GREGOR A. et SCHILDER P. : Zur Theorie der Myotonie. Z.ges.Neurol. Psychiat., 17, 206, 1913.
- GROVE D.I., O'CALLAGHAN S.J. et BURSTON T.O. : Immunological function in dystrophia myotonica. Brit.med.J., 1973/III, 81-83.
- GRUND G. : Ueber atrophische Myotonie. Münch.med.Wschr., 60, 863-923, 1913.
- HAMMOND G.M. : Myotonia atrophica. J.nerv.ment.Dis., 25, 527, 1898.
- HARPER P.S. : Pre-symptomatic detection and genetic counselling in myotonic dystrophy. Clin.Genet., 4, 134-140, 1973.
- HARPER P.S. et DYKEN P.R. : Early-onset dystrophia myotonica. Evidence supporting a maternal environmental factor. Lancet, 1972/II, 53-55.
- HARPER P., PENNY R., FOLEY T.P., MIGEON C.J. et BLIZZARD R.M. : Gonadal function in males with myotonic dystrophy. J.clin.Endocr., 35, 852-856, 1972.
- HARPER P.S., RIVAS M.L., BIAS W.B., HUTCHINSON J.R., DYKEN P.R. et McKUSICK V.A. : Genetic linkage confirmed between the locus for myotonic dystrophy and the ABH-secretion and Lutheran blood group loci. Amer.J.hum.Genet., 24, 310-316, 1972.
- HARVEY J.C., SHERBOURNE D.H. et SIEGEL C.I. : Smooth muscle involvement in myotonic dystrophy. Amer.J.Med., 39, 81-90, 1965.
- HARVEY J.C. : Reduced renal arginine-glycine transaminidase activity in myotonic goats and in patients with myotonic muscular dystrophy. Johns Hopk.med.J., 125, 270-275, 1969.
- HEATHFIELD K.W.G. et MILLER A.B. : A family showing both dystrophia myotonica and spastic paraplegia. Neurology (Minneap.), 15, 481-485, 1965.
- HEENE R. : Histological and histochemical findings in muscle spindles in dystrophia myotonica. J.neurol.Sci., 18, 369-372, 1973.
- HIRSCHFELD R. : Myotonia atrophica. Z.ges.Neurol. Psychiat., 5, 682-689, 1911.
- HOFFMANN J. : Zur Lehre von der Thomsen'schen Krankheit mit besonderer Berücksichtigung des dabei vorkommenden Muskelschwundes. Dtsch.Z.Nervenheilk., 18, 198-226, 1900.
- HOFFMANN J. : Über Myotonie. Neurol.Zbl., 25, 576, 1906.
- HOPKINS A. et WRAY S. : The effect of pregnancy on dystrophia myotonica. Neurology (Minneap.), 17, 166-168, 1967.

- HUBER O. : Stammbaum mit seltener Häufung von Katarakt. Z. Augenheilk., 85, 310, 1935.
- HUFF T.A. , HORTON E.S. et LEOVITZ H.E. : Abnormal insulin secretion in myotonic dystrophy. New Engl.J. Med., 277, 837-841, 1967.
- HUFF T.A. et LEOVITZ H.E. : Dynamics of insulin secretion in myotonic dystrophy. J.clin.Endocr., 28, 992-998, 1968.
- HUFF T.A. et LEOVITZ H.E. : Insulin levels in myotonic dystrophy. New Engl.J. Med., 280, 223, 1969.
- HUGHES D.T., SWANN J.C., GLEESON J.A. et LEE F.I. : Abnormalities in swallowing associated with dystrophia myotonica. Brain, 88, 1037-1042, 1965.
- HUNT D.J.R. : Myotonia atrophica. J.nerv.ment.Dis., 35, 269-272, 1908.
- JEQUIER M. : Dystrophie myotonique et hyperostose crânienne. Schweiz.med.Wschr., 80, 593-599, 1950.
- JEQUIER M. et CRUCHAUD S. : Dystrophie myotonique et diabète sucré. Helv.med.Acta, 18, 486-493, 1951.
- JEQUIER M. et TODOROV A. : Aspects nouveaux de la maladie de Steinert. Rev.Oto-neuro-ophtal., 39, 317-324, 1967.
- JOHNSON A.G. : Alteration of the Z-lines and I-band myofilaments in human skeletal muscle. Acta neuropath. (Berl.), 12, 218-226, 1969.
- JOHNSON A.G. et WOOLF A.L. : Abnormal sarcolemmal nuclei encountered in several cases of dystrophia myotonica. Acta neuropath. (Berl.) 12, 183-188, 1969.
- KALYANARAMAN K., SMITH B.H. et CHADHA A.L. : Evidence for neuropathy in myotonic muscular dystrophy. Bull. Los Angeles neurol. Soc., 38, 188-196, 1973.
- KARPATI G., CARPENTER S., WATTERS G.V., EISEN A.A. et ANDERMANN F. : Infantile myotonic dystrophy. Histochemical and electron microscopic features in skeletal muscle. Neurology (Minneap.), 23, 1066-1077, 1973.
- KATZENSTEIN-SUTRO E. : Beitrag zur myotonischer Dystrophie. Ein Schweizer Geschlecht württembergischer Herkunft. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 62, 249-298, 1938.
- KELLEY M.L. Jr. : Dysphagia and motor failure of the esophagus in myotonia dystrophica. Neurology (Minneap.), 14, 955-960, 1964.
- KENNEDY F. et OBERNDORF C.P. : Myotonia atrophica with a report of two cases. J.Amer.med.Ass., 57, 1117-1118, 1911.
- KERN R., BLUMHOFF J., KUHN E. : Ruhe- und Aktionspotential am Rattenzwerchfell bei experimenteller Myotonie nach 20-25 Diazacholosterin. Z.ges.exp.Med., 153, 265-268, 1970.

- KLEIN D. : La dystrophie myotonique (Steinert) et la myotonie congénitale (Thomsen) en Suisse. J. Génét. hum., Suppl. 7, 328 p., 1958.
- KLINGLER M. et BRÜCKNER R. : Über einige Sippen mit Myotonia. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 73, 475, 1954.
- KLINKERFUSS G.H. : An electron microscopic study of myotonic dystrophy. Arch. Neurol. (Chic.), 16, 181-193, 1967.
- KOHN N.N., FAIRES J.S. et RODMAN T. : Unusual manifestations due to involvement of involuntary muscle in dystrophia myotonica. New Engl. J. Med., 271, 1179-1183, 1964.
- KOLB L.C. : Congenital myotonia in goats. Bull. Johns Hopk. Hosp., 63, 221, 1938.
- KORNHOLD : La maladie de Thomsen. Thèse de Paris, 1897.
- KUHN E., SCHAAF J., WENZ W. et STEIN W. : Untersuchungen am Verdauungstrakt bei myotonischer Dystrophie. Schweiz. med. Wschr., 95, 1263-1266, 1965.
- KUHN E., SCHÖNTHAL H. et SCHAAF J. : Zwerchfell und Lungenfunktion bei myotonischer Dystrophie. Schweiz. med. Wschr., 96, 281-284, 1966.
- LANNOIS M. : Myotonie avec atrophie musculaire. Nouv. Iconogr. Salpêt., 1905, No. 6.
- LEYDEN E. : Klinik der Rückenmarkskrankheiten. Bd. I, Berlin, 1874, p. 128.
- L'HIRONDEL J., GUIHARD J., VELOT-LEROU A. et ORANGE C. : La maladie de Steinert néonatale. Sem. Hôp. Paris, 46, 1867-1874, 1970.
- LIPICKY R.J. et BRYANT S.H. : Temperature effects on parameters and K efflux in normal and myotonic goat muscle. Amer. J. Physiol., 222, 213-215, 1972.
- LÜSSI U. : Eine weitere Beobachtung von Katarakt bei myotonischer Dystrophie. Schweiz. med. Wschr., 52, 796-797, 1922.
- LYNCH H.T., TIPS R.L. et KRUSH A. : Psychodynamics in a chronic debilitating disease, myotonia dystrophica. Arch. gen. Psychiat., 14, 153-157, 1966.
- MAAS O. et PATERSON A.S. : The identity of myotonia congenita (Thomsen's disease), dystrophia myotonica atrophica (myotonia atrophica) and paramyotonia. Brain, 62, 198-212, 1939.
- MAAS O. et PATERSON A.S. : Myotonia congenita (Thomsen's disease), dystrophia myotonica (myotonia atrophica) and paramyotonia, reaffirmation of their identity. Brain, 73, 318-336, 1950.
- MAAS O. et PATERSON A.S. : Myotonia congenita and dystrophia myotonica ; further considerations indicating identity. M Schr. Psychiat. Neurol., 126, 27-33, 1953.

- MANNEL E. : Ein Fall von Myotonia congenita (Thomsen'sche Krankheit) verbunden mit progressiver Muskeldystrophie. Thèse de Kiel, 1905.
- McCOMAS A.J., CAMPBELL M.J. et SICA R. E. P. : Electrophysiological study of dystrophia myotonica. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 34, 132-139, 1971.
- MENDELSON L.V., FRIEDMAN L.M., CORREDOR D.G., SIERACKI J.C., SABEH G., VESTER J.W. et DANOWSKI T.S. : Insulin responses in myotonia dystrophica. Metabolism, 18, 764-769, 1969.
- MONTICONE G.F. et GABELLA G. : Studio istochimico e ultrastrutturale della distrophia miotonica. Acta Neurol. (Napoli), 24, 638-639, 1969.
- MORAGAS A. et SALES-VAZQUEZ R. : Histochemical anomaly in myotonic dystrophy. Lancet, 1969/I, 895.
- MUNDLER F. : Formes néonatales et infantiles précoces de la dystrophie myotonique (maladie de Steinert). Pédiatrie, 25, 865-872, 1970.
- MUSSINE I., DI MAURO S. et ANGELINE C. : Early ultrastructural and biochemical changes in muscle in dystrophia myotonica. J. neurol. Sci., 10, 585-604, 1970.
- MUTTON D.E. et GROSS N. : Chromosomes in dystrophia myotonica. Lancet, 1965/II, 289-290.
- MYRIANTHOPOULOS N.C. : The relationship of the myotonias. In : CAUGHEY J.E. et MYRIANTHOPOULOS N.L. : Dystrophia myotonica and related disorders, p. 223-231. Charles C. Thomas, Springfield, Ill, 1963.
- NAEGELI C. : Über Myotonia atrophica, speziell über die Symptome und die Pathogenese der Krankheit nach 22 eigenen Fällen. Münch. med. Wschr., 64, 1631, 1917.
- NOGUES E. et SIROL J. : Maladie de Thomsen à forme fruste avec atrophie musculaire. Nouv. Iconogr. Salpêtr., 12, 15, 1899.
- ORMOND A.W. : A case of myotonia atrophica with cataracts. Trans. ophthalm. Soc. U.K., 31, 214-217, 1911.
- PASSOUANT P. : La maladie de Steinert et le problème de la transmission neuro-musculaire. Thèse de Montpellier, 1943.
- PEARSON C.M. et KALYANARAMAN K. : The periodic paralysis. In : STANBURY G.B., WYNGAARDEN J.B. et FREDRICKSON D.S. : "The metabolic basis of inherited disease", p. 1181-1203. McGraw-Hill Book Company, New York, 1972.
- PELIZAEUS : Ein Fall von Thomsen'scher Krankheit. Berl. klin. Wschr., 34, 609, 1897.
- PENDEFUNDA G., TEODORESCU L., NEMTEANU E., LAZAR G. et NANU T. : Manifestari faringo-laringo-esofagiene si gastro-duodenale in miotonia atrofica Steinert. Rev. méd.-chir. (Jassy), 73, 569-575, 1967.

- PIERCE J.W., CREAMER B. et McDERMOT V. : Pharynx and oesophagus in dystrophia myotonica. Gut, 6, 392-395, 1965.
- PIFFARETTI P.G. et TODOROV A. : Les troubles de la motilité pharyngo-oesophagienne dans la maladie de Steinert. Etude radiologique de 25 cas. Rev.méd.Suisse rom., 86, 666-690, 1966.
- PILZ H., HOPF H.C. et ALTHAUS H.H. : Kombination von myotonischer Dystrophie mit dissoziierter Sensibilitätsstörung (Syringomyelie). Z.Neurol., 203, 185-190, 1972.
- POLGAR J.G., BRADLEY W.G., UPTON A.R.M., ANDERSON J., HOWAT J.M.L., PETITO F., ROBERTS D.F. et SCOPA J. : The early detection of dystrophia myotonica. Brain, 95, 761-766, 1972.
- PRUZANSKI W. : Myotonic dystrophy - A multisystem disease. Report of 67 cases and a review of the literature. Psychiat. et Neurol.(Basel), 149, 302-322, 1965 (a).
- PRUZANSKI W. : Congenital malformations in myotonic dystrophy. Acta neurol.scand., 41, 34-38, 1965 (b).
- PRUZANSKI W. : Variants of myotonic dystrophy in pre-adolescent life (the syndrome of myotonic dysembryoplasia). Brain, 89, 563-568, 1966.
- PRUZANSKI W. et PROFIS A. : Pulmonary disease in myotonic dystrophy. Amer.Rev.resp.Dis., 91, 874-879, 1965.
- RENWICK J.H. et BOLLING D.R. : An analysis procedure illustrated on a triple linkage of use for prenatal diagnosis of myotonic dystrophy. J.med.Genet., 8, 399-406, 1971 (a).
- RENWICK J.H., BUNDEY S.E., FERGUSON-SMITH M.A. et IZATT M.M. : Confirmation of linkage of the loci for myotonic dystrophy and ABH secretion. J.med.Genet., 8, 407-416, 1971 (b).
- RICKER K. et MEINCK H.M. : Vergleich myotoner Entladungen bei Myotonia congenita und Dystrophia myotonica. Z.Neurol., 201, 62-72, 1972.
- RITTMEISTER J.F. : Psychische Befunde bei einem Geschlecht mit myotoner Dystrophie. Schweiz. Arch.Neurol.Psychiat., 43, 329- , 1939.
- ROSSOLIMO G. : De la myotonie atrophique. Nouv.Icon.Salpêt., 15, 63-67, 1902.
- ROUQUES L. : La myotonie atrophique (Maladie de Steinert). Thèse de Paris, 1931.
- RUDMAN D., CHYATTE S.B., PATTERSON J.H., GERRON G.G., O'BEIRNE I., BARLOW J., AHMANN P., JORDAN A. et MOSTELLER R.C. : Observations on the responsiveness of human subjects to human growth hormone. Effects of endogenous growth hormone deficiency and myotonic dystrophy. J.clin.Invest., 50, 1941-1949, 1971.
- RUEDEL R. et SENGENS J. : Experimental myotonia in mammalian skeletal muscle : changes in membrane properties. Pflügers Arch.ges.Physiol., 331, 324-334, 1972 (a).

- RUEDEL R. et SENGENES J. : Myotonia produced in vitro by reduction of extracellular chloride. Pflügers Arch.ges.Physiol., 332, Suppl., 1972 (b).
- SCARLATO G. et CORNELIO F. : Studio istoenzimologico del muscolo nella malattia di Steinert. Acta neurol.(Napoli), 25, 524-527, 1970.
- SCHOTLAND D. L. : An electron microscopic investigation of myotonic dystrophy. J.Neuropath.exp.Neurol., 29, 241-253, 1970.
- SCHRÖDER J. M. et BECKER P. E. : Anomalien des T-Systems und des sarkoplasmatischen Reticulums bei der Myotonie, Paramyotonie und Adynamie. Virchows Arch.path.Anat., 357, 319-344, 1972.
- SCHROTT H. G., KARP L. et OMENN G. S. : Prenatal prediction in myotonic dystrophy : guidelines for genetic counselling. Clin.Genet., 4, 38-45, 1973.
- SEALE J. R. : Myotonia. J.roy.Army med.Cps., 102, 247-251, 1956.
- SEILER D. : The ATPases of sarcolemma from skeletal muscle in experimental myotonia. Experientia, 27, 1170-1171, 1971.
- SENGES J. et RUEDEL R. : Experimental myotonia in mammalian skeletal muscle : changes in contractile properties. Pflügers Arch.ges.Physiol., 331, 315-323, 1972.
- SIEGEL C. I., HENDRIX T. R. et HARVEY J. C. : The swallowing disorder in myotonia dystrophica. Gastroenterology, 50, 541-550, 1966.
- SILVERSTEIN A. et FAEGENBURG D. : Cineradiography of swallowing. Observation in patients with lesions of brain stem, lower cranial nerves, or bulbar musculature. Arch.Neurol.(Chic.), 12, 67-71, 1965.
- SINGH B. N. : Unilateral elevation of the diaphragm and a tendency to alveolar hypoventilation in dystrophia myotonica. N.Z.med.J., 64, 392-394, 1965.
- SJAASTAD O. : Histamine formation after oral L-histidine in health and dystrophia myotonica. Acta med.scand., 180, 581-588, 1966.
- SJAASTAD O. : Histamine formation and catabolism in the faeces with special reference to dystrophia myotonica. Scand. J.Gastroent., 1, 173-187, 1966.
- SJAASTAD O. : N-acetylhistaminuria in dystrophia myotonica. Europ.Neurol., 1, 112-121, 1968.
- SJAASTAD Ø. et SJAASTAD O. : Urinary excretion of histamine in patients with dystrophia myotonica. Acta.med.scand., 172, 535-538, 1962.
- SPARKES R. S., SAMEC L., KAPLAN S. A. et COULSON W. F. : Concurrence of myotonic dystrophy and XXY Klinefelter syndrome. Clin.Genet., 4, 264-269, 1973.

- STEINERT H. : Myopathologische Beiträge. I. Über das klinische und anatomische Bild des Muskelschwundes der Myotoniker. Dtsch. Z. Nervenheilk., 37, 58-104, 1909.
- STEINERT H. : Ein neuer Fall von atrophischer Myotonie. Dtsch. Z. Nervenheilk., 39, 168, 1910.
- STOLBA R. : Psychisches Stammhirnsyndrom bei Dystrophia myotonica. Confin. neurol. (Basel), 8, 185, 1947/1948.
- STRÜMPPELL A. : Tonische Krämpfe in willkürlich bewegten Muskeln (Myotonia congenita). Berl. klin. Wschr., 18, 119-121, 1881.
- SWASH M. : The morphology and innervation of the muscle spindle in dystrophia myotonica. Brain, 95, 357-368, 1972.
- SWIFT M. R. : Myotonic muscular dystrophy : abnormalities in fibroblast culture. Science, 165, 294-295, 1969.
- THOMASEN E. : Myotonia. Thomsen's disease. Paramyotonia. Dystrophia myotonica. (Opera ex domo biol. hered. human., vol. 17). E. Munksgaard, Copenhagen, 1948.
- THOMSEN J. : Tonische Krämpfe in willkürlich beweglichen Muskeln in Folge von erbter psychischer Disposition (Ataxia muscularis?). Arch. Psychiat. Nervenkr., 6, 702-718, 1876.
- TSCHOPP W. : Kasuistischer Beitrag zum Vorkommen der Dystrophia myotonica in der Schweiz. Schweiz. med. Wschr., 63, 657-662, 1933.
- VANIER T. M. : Dystrophia myotonica in childhood. Brit. med. J., 1960/II, 1284-1288.
- VERREY F. : Myotonie dystrophique (maladie de Steinert) avec altération maculaire dégénérative. Ophthalmologica (Basel), 114, 281, 1947.
- VOGT A. : Die Katarakt bei myotonischer Dystrophie. Schweiz. med. Wschr., 51, 669-674, 1921.
- VOS T. A. : La cataracte de la dystrophie myotonique. Ann. Ocul., 175, 641-666, 1938.
- VOSS G. : Zur Frage der erworbenen Myotonien und ihre Kombination mit der progressiven Muskelatrophie. Dtsch. Z. Nervenheilk., 34, 465, 1908.
- WAKAMATSU H., NAKAMURA H., ITO K., ANAZAWA W., OKAJIMA S., OKAMOTO S., SHIGENO K. et GOTO Y. : Serum desmosterol and other lipids in myotonic dystrophy - a possible pathogenesis of myotonic dystrophy. Keio J. Med., 19, 145-149, 1970.
- WAKAMATSU H., NAKAMURA H., ITO K., ANAZAWA W., OKAJIMA S., SHIGENO K. et GOTO Y. : Concentration and fatty acid composition of serum lipids in myotonia dystrophica. With special reference to pathogenesis. Horm. metab. Res., 4, 458-462, 1972.

- WALSH J. C., TURTLE J. R., MILLER S. et McLEOD J. G. : Abnormalities of insulin secretion in dystrophia myotonica. Brain, 93, 731-742, 1970.
- WALTON J. N. et NATTRASS F. J. : On the classification, natural history and treatment of the myopathies. Brain, 77, 169-231, 1954.
- WATTERS G. V. et WILLIAMS T. W. : Early onset myotonic dystrophy. Clinical and laboratory findings in five families and a review of the literature. Arch. Neurol. (Chic.), 17, 137-152, 1967.
- WHITE H. H. et POSER C. M. : Report of a case in transition between myotonia congenita and myotonia dystrophica. J. Kansas med. Soc., 58, 293-296, 1957.
- WILLIANSO D. A. J. : Two families with myotonia. Proc. roy. Soc. Med., 43, 238-240, 1950.
- WOCHNER R. D., DREWS G., STROBER W. et WALDMANN T. A. : Accelerated breakdown of immunoglobulin G (IgG) in myotonic dystrophy : a hereditary error of immunoglobulin catabolism. J. clin. Invest., 45, 321-329, 1966.
- ZELLWEGER H. et IONASESCU V. : Myotonic dystrophy and its differential diagnosis. Acta neurol. scand., 49, Suppl. 55, 1-29, 1973.

